



PROGRAMA
DE CIÊNCIAS
DA REABILITAÇÃO

CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Reabilitação

Mestrado Acadêmico em Ciências da Reabilitação

MATHEUS JOSE ALONSO PALUGAN

**INOMOGENEIDADE NA DISTRIBUIÇÃO DA VENTILAÇÃO COMO PREDITOR NO
TESTE DE AVD-GLITTRE EM MULHERES COM ARTRITE REUMATOIDE**

RIO DE JANEIRO

2020

Autorizo a reprodução e a divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio, convencional ou eletrônico, para fins de estudo e de pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Elaborada pelo Sistema de bibliotecas e Informação – SBI – UNISUAM

Palugan, Matheus Jose Alonso

**Inomogeneidade na distribuição da ventilação como preditor no teste de
AVD-Glittre em mulheres com artrite reumatoide**

/ Matheus Jose Alonso Palugan – Rio de Janeiro, 2020

72 p.

Dissertação (Mestrado em Ciências de Reabilitação)

Centro Universitário Augusto Motta

1. Artrite reumatoide 2. Funcionalidade 3. Espirometria

MATHEUS JOSE ALONSO PALUGAN

**INOMOGENEIDADE NA DISTRIBUIÇÃO DA VENTILAÇÃO COMO PREDITOR NO
TESTE DE AVD-GLITTRE EM MULHERES COM ARTRITE REUMATOIDE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação, do Centro Universitário Augusto Motta, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Linha de Pesquisa: Avaliação Funcional em Reabilitação.

Orientador: Agnaldo José Lopes

Rio de Janeiro

2020

MATHEUS JOSE ALONSO PALUGAN

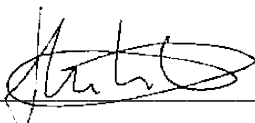
**INOMOGENEIDADE NA DISTRIBUIÇÃO DA VENTILAÇÃO COMO PREDITOR
NO TESTE DE AVD-GLITTE EM MULHERES COM ARTRITE REUMATOIDE**

Examinada em: 30/09/2020

Orientador: 

Prof. Dr. AGNALDO JOSÉ LOPES

CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Membro: 

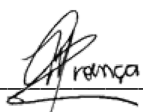
Prof. Dr. THIAGO LEMOS CARVALHO

CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Membro: 

Prof. Dr. LUIS FELIPE DA FONSECA REIS

CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Membro: 

Prof. Dr. MAHARA-DAIAN GARCIA LEMES PROENÇA

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE DO PARANÁ

Assinatura do Orientador

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Antonio e Maria Clara, que sempre me apoiaram e me incentivaram a estudar, dar o meu melhor e não desistir nos tropeços do caminho e me ensinaram que a dedicação e a honestidade formam a receita perfeita para alcançar nossos objetivos;

À minha Família;

À minha irmã Amanda, que do céu olha e intercede por mim;

À minha irmã Jéssica, que me acompanhou em toda essa trajetória;

À minha tia Thais e minhas avós Neusa e Leonor;

Aos meus alunos;

À todas as minhas crianças;

Aos meus amigos José Renato, Angélica, Murilo, Pedro, Fernando, Leonardo, Val, João, Gisleine, Gabriel, Leane, Anderson, Leandro, Barbara, Paulo, Clayton, Amanda, Maria, Rudson, Kely e Estevan, que permaneceram comigo neste caminho e sempre torceram por mim;

Aos meus amigos de Reabilitação Pamela, Priscila, Marta, Laiara, Rafaela, Julia, Luciana, Douglas, Elisa, Nátila, Nadiana, Letícia, Mariane, Mayra, Juliana, Nadia, Fernanda, Ana Paula e Rafael, que compartilham comigo o amor por tornar a vida do próximo melhor;

Aos amigos de mestrados Martha, Goreti, Nathalia, Regis, Monica, Paula, Consuelo, Chiara, força para todos nós;

A todos meus professores, em especial a Mahara Proença, Theda Suter, Elisiane Tonon, Rodrigo Zedan, Claudio Najas e Marta Damasceno, que me mostraram a beleza da fisioterapia respiratória;

À equipe da Santa Casa de Ourinhos;

AGRADECIMENTOS

À Deus, por permitir viver e trilhar os sonhos que almejo, por me abençoar e me fortalecer nos momentos de tempestade, sei que estará comigo em cada passo que eu der.

Aos meus pais, sem eles nada disso seria possível.

Ao Prof. Dr. Agnaldo José Lopes, pela ajuda, paciência, disponibilidade e por tornar essa trajetória possível, palavras não podem descrever a minha gratidão.

Aos meus chefes Crysthyano e Aline, por me permitirem trilhar esse caminho.

A todos os pacientes que participaram desse estudo.

Aos que torceram por mim, eu venci. Aos que não torceram, agradeço o incentivo.

“É preciso ter uma meta, e a nossa meta é muito grande. Quem se acostuma com coisa pequena não pode ir para o céu. O céu é pra quem sonha grande, pensa grande, ama grande, e tem a coragem de viver pequeno. Isso é o céu!”

Padre Léo

Resumo

A artrite reumatoide é uma doença crônica que acomete o tecido conjuntivo, apresentando sinais extra-articulares e lesões articulares progressivas. Considerada como autoimune, caracterizada como poliartrite destrutiva, podendo causar diversos níveis de comprometimento funcional. De uma maneira geral, a AR envolve simetricamente pequenas articulações, com dor, rigidez matinal e limitação dos movimentos por mais de uma hora. Entretanto, esses sinais podem variar de acordo com o paciente. Articulações metacarpofalangianas, articulações interfalangeanas proximais, punhos, articulações metatarsofalangeanas e joelhos são frequentemente mais acometidos, embora outras articulações possam ser afetadas. Além de comprometimento articulares, outras estruturas podem ser acometidas, como o sistema respiratório, vias aéreas, pleura e parênquima. Embora o envolvimento pulmonar seja a manifestação extra-articular mais comum na artrite reumatoide (AR), os testes de função pulmonar tradicionais não mostram boa correlação com os testes de campo usualmente realizados nestes pacientes. Nas últimas décadas, cada vez mais tem sido incorporadas a medida da inomogeneidade da distribuição da ventilação através do teste do *washout* do nitrogênio em respiração única (N₂SBW) e, também, a avaliação da capacidade funcional ao exercício através do teste de atividade de vida diária-Glittre (TA-G). Para investigar a contribuição da inomogeneidade da ventilação na performance durante o exercício, 43 mulheres com AR submeteram ao teste de N₂SBW e ao TA-G; além do mais, elas realizaram a espirometria, a medida da capacidade de difusão do dióxido de carbono (DLco), a medida de força muscular respiratória e a avaliação da função física através do índice de capacidade do questionário de avaliação em saúde (HAQ-DI). O tempo de TA-G apresentou correlações significativas com DLco ($r_s = -0,397$, $P = 0,008$), capacidade vital forçada/DLco ($r_s = 0,307$, $P = 0,044$), *slope* de fase III do teste do N₂SBW (SIIN₂, $r_s = 0,644$, $P < 0,0001$) e HAQ-DI ($r_s = 0,482$, $P = 0,001$). Na análise de regressão múltipla, o SIIN₂ e o HAQ-DI foram as únicas variáveis preditivas para tempo de TA-G, explicando 40% de sua variabilidade. Embora a extensão da doença na tomografia computadorizada tenha se associado com o tempo de TA-G, não houve correlações significantes entre o tempo do diagnóstico e a atividade de doença com o tempo de TA-G. Em conclusão, o TA-G pode ser uma medida mais válida do *status* funcional em pacientes com AR, podendo refletir com maior fidedignidade o dano da função pulmonar.

Palavras-chave: Artrite reumatoide; Funcionalidade; Espirometria.

Abstract

A rheumatoid arthritis is a chronic disease that affects the connective tissue, presents extra-articular signs and progressive joint injuries. Considered as autoimmune, characterized as destructive polyarthritis, which can cause different levels of functional impairment. In general, an RA symmetrically involves small joints, with pain, morning stiffness and limited movement for more than an hour. However, these signs may vary according to the patient. Metacarpophalangeal joints, proximal interphalangeal joints, wrists, metatarsophalangeal joints and knees are often more affected, although other joints may be affected. In addition to joint involvement, other structures may be affected, such as the respiratory system, airways, pleura and parenchyma. Although pulmonary involvement is the most common extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis (RA), traditional pulmonary function tests do not show a good correlation with the field tests usually performed in these patients. In recent decades, there has been increasing use of the measurement of ventilation distribution inhomogeneity through the nitrogen single-breath washout (N_2 SBW) test and, also, of the evaluation of functional capacity during exercise using the Glittre-activities of daily living test (GA-T). To investigate the contribution of ventilation inhomogeneity to exercise performance, 43 women with RA underwent the N_2 SBW test and the GA-T; in addition, they underwent spirometry, measurement of diffusing capacity for carbon monoxide (DLco), measurement of respiratory muscle strength, and evaluation of physical function through the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI). The GA-T time showed significant correlations with DLco ($r_s = -0.397$, $P = 0.008$), forced vital capacity/DLco ($r_s = 0.307$, $P = 0.044$), phase III slope of the N_2 SBW test (SIIIN₂, $r_s = 0.644$, $P < 0.0001$) and HAQ-DI ($r_s = 0.482$, $P = 0.001$). In the multiple regression analysis, SIIIN₂ and HAQ-DI were the only variables predictive of GA-T time, explaining 40% of its variability. In conclusion, although the extent of the disease as assessed by computed tomography was associated with the GA-T time, there were no significant correlations between the time since diagnosis or disease activity with GA-T time. Thus, the GA-T may be a more valid measure of functional status in patients with RA and may more reliably reflect damage to lung function.

Keywords: Arthritis rheumatoid; Functioning; Spirometry.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.	Fisiopatologia da AR.....	18
Figura 2.	Presença de nódulos de Heberden e Bouchard nas pequenas articulações.....	22
Figura 3.	AR avançada, com presença de atrofia muscular, subluxação metacarpofalangeana e desvio ulnar.....	25
Figura 4.	Imagens de tomografia computadorizada demonstrando os padrões de doença pulmonar intersticial.....	28
Figura 5.	Imagens tomográficas do padrão de “favo de mel” em pacientes com AR.....	31
Figura 6.	Representação do teste de capacidade funcional AVD-Glittre..	28

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Manifestações clínicas da acromegalia.....	27
Quadro 2.	Apoio financeiro.....	60
Quadro 3.	Detalhamento do orçamento.....	60
Quadro 4.	Cronograma de execução.....	61

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AA	Artrite reumatoide
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
Anti-CCP	Anticorpo anti-citrulinado
AVD	Atividade de vida diária
CDAI	<i>Clinical Disease Activity Index</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DLco	Capacidade de difusão pulmonar ao monóxido de carbono
DPI	Doença pulmonar intersticial
DPI-AR	Doença pulmonar intersticial associada à artrite reumatoide
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DPVA	Doença de pequenas vias aéreas
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
EUA	Estados Unidos da América
FR	Fator reumatoide
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IMC	Índice de massa corporal
N₂SBW	Teste do <i>washout</i> do nitrogênio em respiração única
OMC	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C reativa
PPC	Policlínica Piquet Carneiro
SIIN₂	<i>Slope</i> de fase III do N ₂ SBW
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TFP	Teste de função pulmonar

TNF-α	Fator de necrose tumoral-alfa
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
VHS	Velocidade de hemossedimentação

Sumário

RESUMO	VIII
ABSTRACT	X
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	XIII
LISTA DE FIGURAS	XV
LISTA DE QUADROS	XVI
CAPÍTULO 1 REVISÃO DE LITERATURA	17
1.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA AR	17
1.2 DIAGNÓSTICOS DA AR	17
1.3 FISIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA AR	19
1.4 ENVOLVIMENTO PULMONAR NA AR	22
1.5 CAPACIDADE FUNCIONAL NA AR	28
1.3 JUSTIFICATIVAS	29
1.3.1 RELEVÂNCIA PARA AS CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO	29
1.3.2 RELEVÂNCIA PARA A AGENDA DE PRIORIDADES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE	30
1.3.3 RELEVÂNCIA PARA O DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL	31
1.4 OBJETIVOS	31
1.4.1 PRIMÁRIO/GERAL	31
1.4.2 SECUNDÁRIOS/ESPECÍFICOS	32
1.5 HIPÓTESE	32
CAPÍTULO 2 PARTICIPANTES E MÉTODOS	32
2.1 ASPECTOS ÉTICOS	32
2.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO	33
2.2.1 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO	33
2.2.2 PRÉ-REGISTRO DO PROTOCOLO	33
2.3 AMOSTRA	33
2.3.1 LOCAL DE RECRUTAMENTO DO ESTUDO	33
2.3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	34
2.3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	34
2.4 PROCEDIMENTOS/METODOLOGIA PROPOSTA	34
2.4.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA	34
2.4.2 FUNÇÃO PULMONAR	35
2.4.3 ÍNDICE DE ATIVIDADE DA DOENÇA	35
2.4.4 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO FÍSICA	36
2.4.5 AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL	36

2.4.6	TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA	37
2.5	DESFECHOS	37
2.5.1	DESFECHO PRIMÁRIO	37
2.5.2	DESFECHO SECUNDÁRIO	38
2.6	ANÁLISE DOS DADOS	38
2.6.1	TAMANHO AMOSTRAL (CÁLCULO OU JUSTIFICATIVA)	38
2.6.2	VARIÁVEIS DE CONTROLE	38
2.6.3	VARIÁVEIS DE EXPOSIÇÃO	38
2.6.4	VARIÁVEIS DE CONFUSÃO	38
2.6.5	PLANO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA	39
2.6.6	DISPONIBILIDADE E ACESSO AOS DADOS	39
2.8	ORÇAMENTO E APOIO FINANCEIRO	39
2.9	CRONOGRAMA	41
<u>CAPÍTULO 3 PRODUÇÕES</u>		40
<u>CAPÍTULO 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS</u>		64
<u>REFERÊNCIAS</u>		58
<u>ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</u>		65
<u>ANEXO 2 - SUBMISSÃO DO MANUSCRITO</u>		68
<u>ANEXO 3 – QUESTIONÁRIO HAQ-DI</u>		69
<u>APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</u>		71

Capítulo 1 Revisão de Literatura

1.1 Aspectos epidemiológicos da artrite reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é uma doença do tecido conjuntivo caracterizada por características sistêmicas e heterogêneas e disfunção de múltiplos órgãos, sendo estas alterações mediadas pelo sistema imunológico (OLIVEIRA et al., 2020).

AR é uma doença inflamatória crônica que acomete 0,5 a 1% da população mundial. Mesmo não apresentando alto risco de morte, provoca uma queda da qualidade de vida do paciente. As mulheres são mais acometidas que os homens (relação 2:1), e a incidência da doença aumenta com o avançar da idade. A incidência, a gravidade e o desfecho da doença podem variar entre grupos étnicos diferentes. Essas alterações podem estar relacionadas ao nível socioeconômico, bem como aos fatores genéticos e ambientais (ALMEIDA et al., 2016).

Nenhum estudo epidemiológico publicado enfocou especificamente a prevalência de AR estabelecida, pois os epidemiologistas não estudam a AR estabelecida separada da AR como um todo; especialmente, nenhum estudo de incidência pode ser encontrado, pois a incidência se refere a novos casos (AR inicial). Tal estudo, se existisse, encontraria uma prevalência muito maior do que a AR de início recente e deve ser planejado com base em definições claras que atualmente não existem na epidemiologia. Como resultado, qualquer estudo que abordasse a AR como um todo, deixando de lado a artrite inicial, estaria realmente estudando a AR estabelecida (OTON & CARMONA, 2020).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) nomeou o período de 2000 a 2010 como a “década dos ossos e articulações”. Isso ocorreu por conta da crescente prevalência das doenças reumáticas que desencadeou um impacto socioeconômico mundial (GOMES & PERES, 2012).

No Brasil, estima-se que 1,3 milhão de pessoas sejam acometidas pela AR, gerando grande ônus econômico ao paciente e a sociedade (DINIZ et al, 2017). Mulheres, fumantes e pessoas com histórico familiar da doença são as mais afetadas (WASSERMAN, 2011).

A doença pulmonar associada a AR é responsável por cerca de 5 a 10% da mortalidade desses pacientes, sendo uma das principais causas de morbimortalidade. Outros fatores podem influenciar a taxa de mortalidade, como a exposição ao tabaco, o gênero e a gravidade das articulações (DEMORUELE et al, 2020). Aproximadamente 19% a 33% dos portadores de AR, desenvolvem a doença pulmonar intersticial (SHIMIZU et al., 2020).

AR e obesidade estão relacionadas de diferentes maneiras. Estudos mostram que indivíduos obesos, com índice de massa corporal (IMC) $> 30 \text{ kg/m}^2$, apresentaram maior risco relativo para desenvolver AR. O Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos da América (EUA) mostra que a prevalência de obesidade nesses pacientes é 54% (GUIMARÃES et al., 2017).

Apesar dos avanços no tratamento da AR, as complicações da doença ainda continuam bastante comuns. Fatores de risco cardiovascular como hipertensão, dislipidemia e eventos cardiovasculares, quando comparados à população em geral, são mais comuns em pacientes com AR, sendo causa do aumento da mortalidade desses pacientes. Além disso, esses pacientes podem desenvolver doença renal dialítica que, quando estabelecida, reduz o tempo para que ocorra um evento cardiovascular, quando comparado com indivíduos sem AR (PAUDYAL et al., 2020).

1.2 Diagnóstico da AR

A AR pode ser diagnosticada a partir de um conjunto de critérios avaliados por testes objetivos, em associação com a história do paciente. Entretanto, para o seu diagnóstico, é essencial a realização do exame físico por um médico reumatologista (OTON & CARMONA, 2020).

O diagnóstico da AR é dado normalmente nas primeiras semanas, na maioria das vezes até antes de 6 meses, por conta da dor e inchaço nas articulações (DINIZ et al, 2017). Uma vez que o dano articular causado pela AR acontece especialmente no primeiro e segundo ano, após a instalação da doença, o diagnóstico precoce torna-se uma chave fundamental para o tratamento bem sucedido e, ainda, para a minimização das sequelas (LAPCEVIC et al., 2017).

O diagnóstico inclui a avaliação de pelo menos uma articulação com edema, na ausência de outras possíveis causas. Várias pequenas articulações podem estar

envolvidas. Na avaliação laboratorial de pessoas com AR, observa-se a presença de fator reumatoide (FR) ou anticorpo anti-citrulinado (anti-CCP), níveis elevados de proteína C reativa (PCR), além da elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS) (WASSERMAN, 2011).

Os anticorpos proteicos tem chamado a atenção, visto que a autoimunidade é chave no processo patogênico da AR, interferindo diretamente no desencadeamento da doença AR. Entretanto, não se pode afirmar que as alterações iniciais nas articulações de indivíduos de risco para a AR estão relacionadas apenas com o padrão de autoimunidade e, também, se isso poderá prever a AR (SIMON et al., 2020).

1.3 Fisiopatologia e manifestações clínicas da AR

AR é uma doença inflamatória crônica que inicialmente apresenta sinais extra-articulares e lesão articular progressiva (KOBAK, 2011). Considerada como autoimune, a AR é caracterizada por poliartrite destrutiva que pode causar comprometimento funcional (SCOTT et al., 2010) (**Figura 1**).

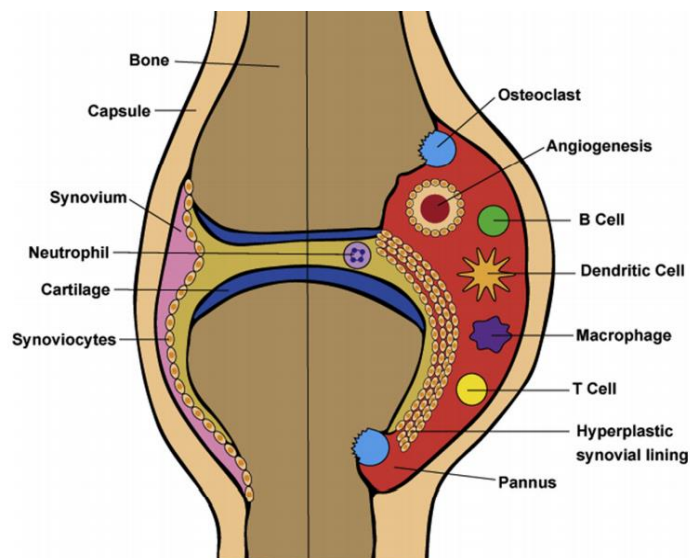


Figura 1: Fisiopatologia da AR. À esquerda, nota-se a articulação sem alterações. À direita, nota-se os processos patológicos, incluindo a hiperplasia sinovial, o recrutamento de células inflamatórias, a neoangiogênese, as erosões ao redor da articulação e a degeneração da cartilagem (Littlejohn & Monrad, 2018).

Como a patologia central da RA ocorre na membrana sinovial, a limitação articular é uma manifestação típica da doença, onde os episódios duradouros e

repetidos de inflamação acarretam alterações permanentes na estrutura e no funcionamento das articulações (DOUGLAS-WITHERS et al., 2018).

A exposição para fatores ambientais contribui para o desenvolvimento da AR em indivíduos suscetíveis geneticamente. As manifestações clínicas da AR têm sido consideradas um processo complexo e multifásico. Anticorpos anti-CCP e FR podem se desenvolver como consequência de exposições ambientais como, por exemplo o fumo, na presença de genes específicos como os do HLA tipo II (JOSHUA et al., 2017).

Citocinas produzidas pelos linfócitos, como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), resultam no recrutamento de outras células imunológicas para a articulação afetada, reação essa que deve ser controlada para evitar a deformidade associada à destruição da articulação (HERNANDEZ et al., 2017). O infiltrado inflamatório é composto por macrófagos, células T CD₄, células B, células dendríticas, granulócitos e mastócitos, levando a uma proliferação sinovial que resulta em articulações edemaciadas e doloridas. Por conta disso, pode haver a evolução para importante limitação funcional (VIECELLI et al., 2017).

O desenvolvimento da AR é caracterizado por anos de evolução de um processo de autoimunidade, que antecede as manifestações clínicas. Essa é uma fase silenciosa, pois as alterações são em níveis celulares, com o reconhecimento de proteínas citruladas, carbamiladas ou acetiladas e também o FR (SIMON et al., 2020).

O tratamento deve ser iniciado o mais precoce possível, pois os danos podem se tornar permanentes. Em pacientes com AR, os sintomas como fadiga, depressão e ansiedade podem ser muito frequentes como consequência de sua condição (LAPCEVIC et al., 2017).

De uma maneira geral, a AR envolve simetricamente pequenas articulações, com dor, rigidez matinal e limitação dos movimentos por mais de uma hora. Entretanto, esses sinais podem variar de acordo com o paciente. Articulações metacarpofalangianas, articulações interfalangeanas proximais, punhos, articulações metatarsofalangeanas e joelhos são frequentemente mais acometidos, embora outras articulações possam ser afetadas (ALMEIDA et al., 2016).

Nas articulações podem aparecer os nódulos de Heberden e Bouchard, que são aumentos ósseos nas pequenas articulações (Littlejohn & Monrad, 2018) (**Figura 2**).



Figura 2: Presença de nódulos de Heberden e Bouchard nas pequenas articulações (Littlejhon & Monrad, 2018).

Já na fase avançada da doença, os pacientes com AR podem desenvolver diversos processos osteomioarticulares, incluindo atrofia muscular, subluxação metacarpofalangeana e desvio ulnar (**Figura 3**).



Figura 3: AR avançada com presença de atrofia muscular, subluxação metacarpofalangeana e desvio ulnar (Littlejhon & Monrad, 2018).

A fadiga é uma queixa comum a esses pacientes, tendo um impacto negativo na qualidade de vida, sendo esse um dos sintomas mais incapacitantes. Sua causa não é muito bem definida e, importantemente, a fadiga mantém-se presente mesmo em casos de remissão ou baixa atividade da doença. Estudos que relacionaram a inflamação com a fadiga não mostraram resultados satisfatórios, permanecendo ainda uma incógnita acerca de sua fisiopatologia. Entretanto, mesmo na população geral, a fadiga está associada com dor, ansiedade, depressão, distúrbios do sono e obesidade (JELSNES-JORGENSEN et al., 2020; LAPCEVIC et al., 2017).

O processo inflamatório oriundo da AR é o responsável pelo início da dor e, em alguns pacientes, sua intensidade pode não ser proporcional à gravidade da inflamação. A amplificação da dor no sistema nervoso central e a diminuição da modulação da dor podem justificar esse fato (GOES et al., 2017).

Manifestações extra-articulares são comuns na AR. Nódulos reumatoides, fenômeno de Raynaud e síndrome seca estão inclusas nessas manifestações. Os nódulos reumatoides são caracterizados como nódulos rígidos nas articulações. O fenômeno de Raynaud é uma hipersensibilidade que ocorre ao frio, causando alterações típicas de coloração da pele (palidez, cianose, vermelhidão). Por fim, a síndrome seca afeta as glândulas lacrimais e salivares, causando um ressecamento importante de olho e boca (GUELLEC et al., 2020).

Na doença instalada, a inflamação pode alterar a composição corporal, aumentando a gordura abdominal e diminuindo a massa magra. Isso pode estar diretamente relacionado ao aparecimento de doenças cardiovasculares, mas também um prejuízo funcional (GUIMARÃES et al., 2017).

1.4 Envolvimento pulmonar na AR

A AR é uma doença inflamatória crônica que afeta não apenas articulações, mas também coração, pulmões e outros órgãos (GOMES et al, 2017).

Na AR, o sistema respiratório costuma ser afetado frequentemente, trazendo implicações importantes para o diagnóstico, acompanhamento, tratamento e prognóstico desses pacientes. Além disso, o comprometimento pulmonar está diretamente ligado às taxas de mortalidade da doença, sendo uma das principais causas de mortalidade. Sintomas como tosse e dispneia trazem um prejuízo

adicional à qualidade de vida, já que estes pacientes já estão comprometidos por outras manifestações da AR (OLIVEIRA et al., 2020).

No caso do sistema respiratório, há envolvimento de várias estruturas, incluindo vias aéreas, pleura e parênquima. O envolvimento pulmonar na AR afeta até 70% dos seus portadores (DEMORUELE et al., 2020). Além do mais, os pacientes com RA também estão em risco de complicações pulmonares secundárias devido à terapia imunossupressora, como toxicidade de medicamentos ou infecções oportunistas (Salaffi et al., 2019).

Tem sido demonstradas associações entre a gravidade da doença reumatoide e a presença de envolvimento pulmonar (BILGICI et al, 2015). Neste contexto, existem ainda incertezas sobre a associação entre a RA-PD e a incapacidade funcional e, ainda, quais medidas de desfecho são melhores para avaliar a progressão da lesão pulmonar (BESSA et al, 2019).

A doença pulmonar pode se apresentar com um padrão funcional de restrição e/ou obstrução, como uma consequência de nódulos parenquimatosos, envolvimento pleural, doença de vias aéreas, vasculite pulmonar e DPI (SALAFFI et al, 2019).

As doenças pulmonares relacionadas às vias aéreas na AR podem incluir doença cricoaritenóidea, bronquiolite e enfisema, sendo que esta última pode ser uma consequência do tabagismo associado. Na AR, há também o comprometimento parenquimatoso com variados graus de fibrose (que são as chamadas “doenças pulmonares intersticiais”), abrangendo a pneumonia intersticial inespecífica, a pneumonia intersticial usual e a pneumonia em organização. A fisiopatologia da doença pulmonar intersticial ainda gera discussões. Alguns estudos tem observado um possível papel das células B no desenvolvimento da fibrose pulmonar (SHIMIZU et al., 2020). Esses pacientes, em parte dos casos, podem ser acometidos por nódulos pulmonares, doença pleuro-pericárdica, doença vascular pulmonar, além de doenças venosas como o tromboembolismo pulmonar (DEMORUELE et al., 2020).

É cada vez mais conhecida a doença pulmonar intersticial relacionada à AR, estando diretamente ligada com as taxas de mortalidade e morbidade. Além disso, parte desses pacientes já tem outra doença clínica associada, já apresentando comprometimentos funcionais. Outros fatores, incluindo Idade avançada, sexo masculino, tabagismo e soropositividade para FR e anti-CCP, já são bem estabelecidos como de risco para a doença pulmonar na AR. Esses pacientes

também apresentam alto risco de infecção e toxicidade aos medicamentos que, junto com as outras comorbidades, dificulta ainda mais as decisões sobre o tratamento (SPAGNOLO et al, 2018).

Houve uma drástica melhora na qualidade de vida de pacientes com AR nas ultimas duas décadas. Entretanto nos EUA, a taxa de mortalidade por doença pulmonar intersticial associada à AR parece estar aumentando gradualmente. Essa complicação está diretamente relacionada ao mau prognóstico desses pacientes (YAMASUE et al., 2020).

O diagnóstico da doença intersticial pulmonar em pacientes acometidos pela AR é primordial, pois assim inicia-se o tratamento precoce e aumenta as chances de um melhor prognóstico, tendo em vista que o tempo médio de sobrevida desses pacientes é de aproximadamente 3 anos. A tomografia computadorizada (TC) hoje é considerada como padrão ouro para o diagnóstico. Na ausculta pulmonar, sons denominados “estertores em velcro” podem levantar a suspeita para doença intersticial. Entretanto, esse som pode passar despercebido pelo avaliador, o que torna a ausculta minuciosa importante nestes casos (PANCALDI et al., 2018).

A análise radiológica por meio de TC de alta resolução é usada para classificação dos padrões de doença pulmonar intersticial na AR. Além de auxiliar na identificação desses padrões, a TC também é importante para a definição de prognóstico (YAMAKAWA et al., 2019) (**Figura 4**). Entretanto, tanto a TC quanto os testes de função pulmonar (TFP) tradicionais, incluindo a espirometria e a capacidade de difusão pulmonar ao monóxido de carbono (DLco) são pouco sensíveis para detectar inomogeneidade na distribuição da ventilação e doença de pequenas vias aéreas (DPVA) (BESSA et al., 2019).

Nos últimos anos, tem havido um crescente interesse pelo Teste do *Washout* do Nitrogênio em Respiração Única (N2SBW) para avaliar a função das pequenas vias aéreas e a homogeneidade da distribuição de ventilação pulmonar em diversas condições clínicas (ROBINSON et al., 2013; LOPES, 2015; USEMANN et al., 2017; BESSA et al., 2019). A técnica é baseada na lavagem do N2 dos pulmões, enquanto o paciente respira 100% de O2. A concentração inicial de N2 alveolar e a quantidade de N2 lavada pode ser usada para calcular o volume pulmonar no início do lavado. A disponibilidade de analisadores N2 e computadores com resposta rápida facilitou mais a execução da técnica (BILGICI et al, 2005; STUART & CRINER, 2013; BESSA et al., 2019).

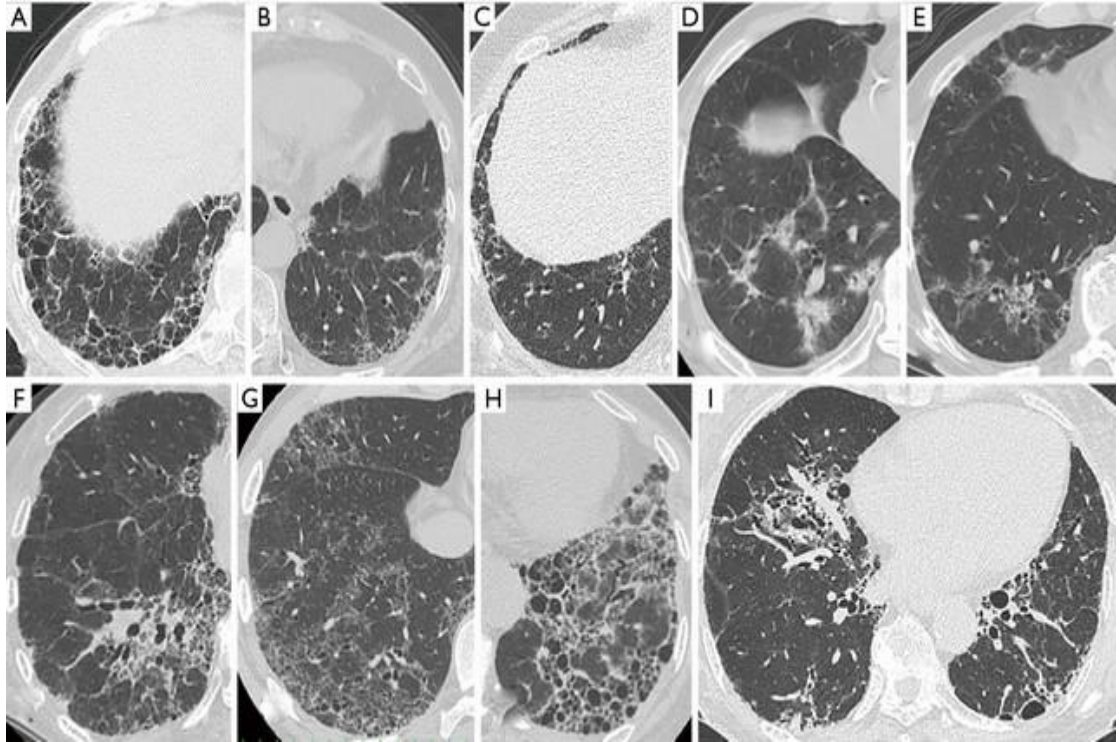


Figura 4: Imagens de tomografia computadorizada demonstrando os padrões de doença pulmonar intersticial (YAMAKAWA et al., 2019).

A TC é amplamente utilizada na prática clínica, e estudos recentes indicam que a pneumonia intersticial inespecífica e a pneumonia inespecífica usual são os principais padrões apresentados. Nos exames de TC, a presença de um aspecto de “favo de mel” está relacionada com um pior prognóstico. Além disso, essa lesão representa um fenótipo progressivo de doença pulmonar intersticial (YAMAKAWA et al., 2020) (**Figura 5**).

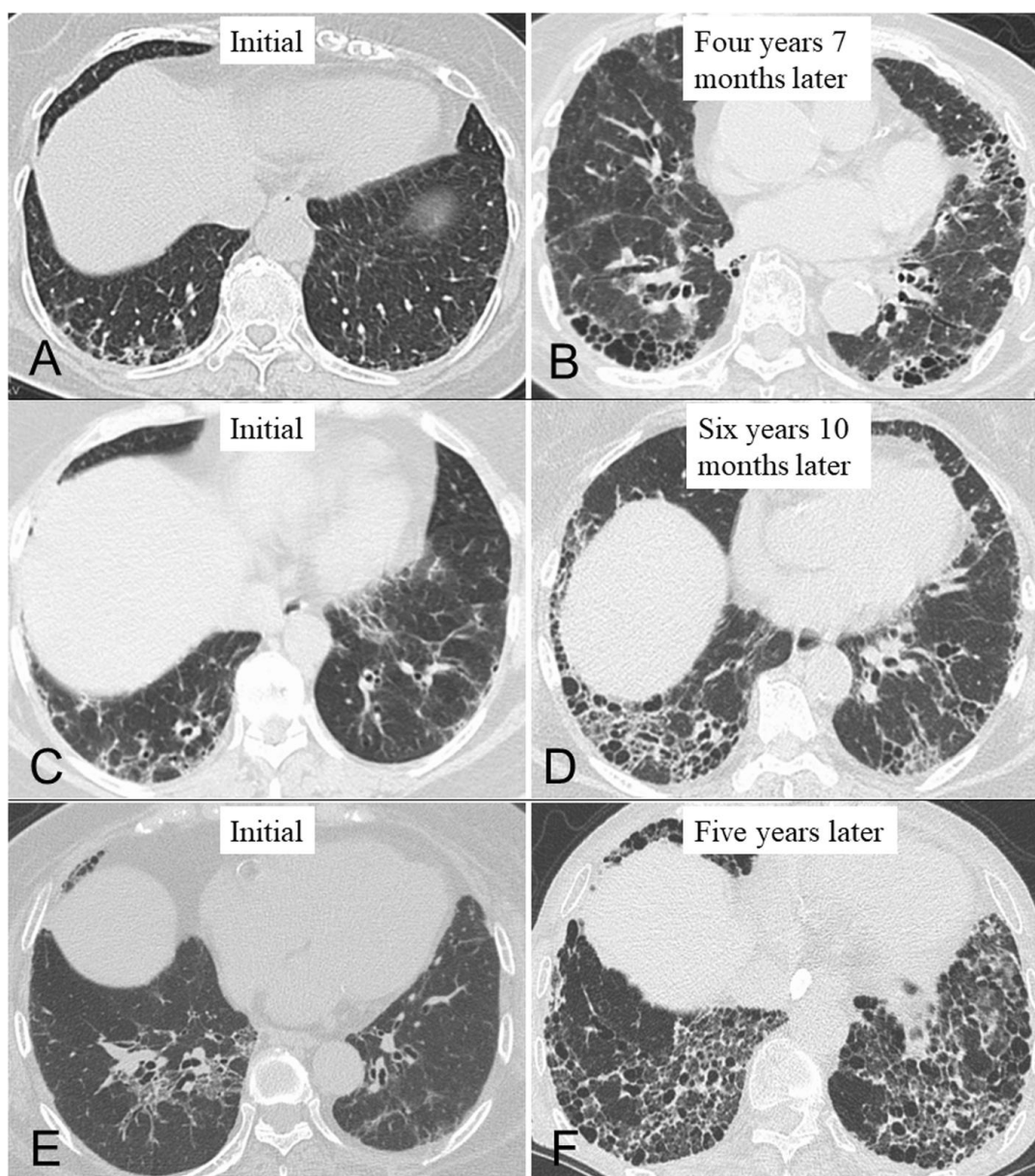


Figura 5: Imagens tomográficas do padrão de “favo de mel” em pacientes com AR.

Bronquiectasias são brônquios irreversivelmente danificados e dilatados, sem troca gasosa. Esta é uma condição comum nesse tipo de paciente, sendo induzida pela própria AR ou encontra-se associada às infecções bacterianas crônicas recorrentes que ocorrem nesta população. As bronquiectasias devem ser investigadas nos pacientes com presença de tosse e escarro frequentes, sendo seu diagnóstico confirmado pela TC (DUARTE et al., 2020).

Existem duas hipóteses que unem o envolvimento articular e pulmonar. Na primeira, a doença pulmonar intersticial iniciaria no tecido sinovial, proveniente de uma resposta imune contra proteínas citrulinadas que reagem de maneira cruzada com antígenos semelhantes no pulmão. Isso deve-se ao fato do acometimento

articular ocorrer antes do pulmonar. Histologicamente é percebido um padrão não usual de pneumonia intersticial. Na segunda hipótese, o colapso das estruturas pulmonares é advindo da tolerância imunológica, desencadeando uma resposta imune contra proteínas citrulinadas, que acometem secundariamente às articulações. As manifestações extrapulmonares da AR podem preceder de um número aumentado de peptídeos citrulinados que podem ser observados no parênquima pulmonar desses pacientes, e que talvez produzam localmente a autoimunidade, explicando assim essa segunda hipótese (SPAGNOLO et al., 2018).

1.5 Capacidade funcional na AR

Portadores de AR são acometidos por uma variedade de sintomas como dor, edema nas articulações, rigidez, fadiga e incapacidade funcional, impactando diretamente sua qualidade de vida (GOES et al., 2017; LO-GULLO et al., 2018).

Alguns autores descreveram um teste de campo englobando múltiplas tarefas que mimetizam as atividades de vida diária (AVD) envolvendo a função tanto de membros inferiores quanto superiores—denominado Teste de AVD-Glittre—e que, portanto, pode ser de interesse em pacientes com RA. Isto porque o envolvimento do sistema respiratório é uma das mais importantes alterações extra-articulares na AR (SKULIEM et al., 2006)

Há na atualidade muitas opções de tratamento pra AR, embora nenhuma delas atue de forma curativa. Sendo assim, o principal objetivo do tratamento é alcançar sua remissão e, ainda, amenizar os prejuízos funcionais desses pacientes, considerando que a dor é o maior fator limitante para o indivíduo. Nota-se também que quanto maior o nível de acometimento da doença, maiores também serão as limitações funcionais (ROSA-GONÇALVES et al, 2018).

A AR é uma das condições crônicas mais comuns associadas à incapacidade funcional, apesar de todo o conhecimento adquirido nas últimas décadas especialmente em relação ao seu tratamento. Por se tratar de uma doença agressiva e incapacitante com grande impacto na qualidade de vida e bem-estar, as medidas baseadas no paciente são importantes porque medem a perspectiva do indivíduo em relação à carga da doença. Estas medidas estão centradas na

avaliação de dor, *status* global e incapacidade funcional, principalmente durante o esforço (FRIES et al., 1980).

Fraqueza muscular, mobilidade reduzida, alterações na instabilidade e equilíbrio postural, alterações da marcha e prejuízos proprioceptivos afetam diretamente a capacidade funcional dos portadores de AR, além de ser um fator de risco para quedas. Alguns estudos associam as quedas à maior atividade da doença e redução da capacidade funcional. A diminuição da capacidade funcional é frequente nesta população, impactando em aspectos físicos, psicossociais, econômicos e familiares (LOURENÇO et al., 2017). A maioria dos pacientes com AR também apresenta disfunção muscular e aumento do risco de doença cardiopulmonar, o que contribui para a piora da função física, da qualidade de vida e da capacidade funcional (YUNT & SOLOMON, 2015).

A fadiga é definida como sensação duradoura de fraqueza, falta de energia, cansaço e exaustão, sendo relatada por mais que 40% dos portadores de AR e um fator limitante. Varias razões podem piorá-la, como o tempo de doença, o estado funcional, o estilo de vida, o nível de condicionamento físico e a ausência de suporte social e psicológico adequado (DINIZ et al, 2017).

O condicionamento aeróbio é um preditor de doença cardiovascular. Entretanto, em pacientes com AR, a prática de exercícios torna-se prejudicada, por conta de suas limitações funcionais. A prática de exercícios físicos reduz as taxas de inflamação, comprovada através da avaliação dos níveis de PCR (AZZEZ et al., 2020).

Em um estudo realizado na Índia, os autores concluíram que a AR afeta diretamente a capacidade de trabalho do indivíduo. Fatores diretamente relacionados com a doença (incluindo o nível de atividade da mesma, o nível de PCR e a função física), quando relacionados com fatores sociais como nível educacional, renda mensal e emprego, podem ter influência direta na incapacidade desses pacientes para o trabalho. Portanto, o afastamento do trabalhador com AR acontece por diminuição da sua capacidade funcional, levando a uma aposentadoria precoce (SYNGLE et al., 2019).

A atividade desempenhada pelo portador de AR deve ser monitorada e bem prescrita, tendo em vista que esse indivíduo não se enquadra na maioria dos praticantes. Portanto, a avaliação periódica norteia as formas de tratamento, ajudando

na manutenção da funcionalidade (HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ et al., 2017; ALLEVA et al., 2018).

Em um estudo recente, foi avaliada a qualidade de vida de pessoas com AR. Os autores observaram uma relação estreita entre a qualidade de vida e a funcionalidade, de acordo com a evolução da doença, e ambos os aspectos apresentaram-se alterados nesta população (CRUZ-CASTILLO et al., 2019),

1.6 Justificativa

Sabe-se que pacientes portadores de AR podem desenvolver algum tipo de comprometimento pulmonar, sendo o mais comum a doença intersticial pulmonar (PANCALDI et al., 2018). Entretanto, ainda existem incertezas sobre a associação entre a doença pulmonar intersticial associada à AR (DPI-AR) e a incapacidade funcional e, ainda, quais medidas de desfecho são melhores para avaliar a progressão da lesão pulmonar (ZAMORA-LEGOFF et al., 2017).

Embora a DPI seja uma manifestação bem conhecida da AR, a DPVA pode ser a forma mais comum de envolvimento pulmonar na AR (BILGICI et al, 2005). As características da DPVA são um aumento progressivo na resistência conforme o pulmão se esvazia, a heterogeneidade regional nas constantes de fluxo e tempo e, ainda, o fechamento prematuro das vias aéreas (STUART & CRINER, 2013). Com a utilização cada vez maior do Teste do *Washout* do Nitrogênio em Respiração Única (N₂SBW), tem surgido um interesse crescente na avaliação da DPVA e da distribuição da ventilação em diversas condições clínicas, incluindo a AR. Apesar da inhomogeneidade na ventilação ser um achado comum em pacientes com AR, permanece uma incógnita acerca do valor do Teste do N₂SBW na predição das consequências para o paciente (BESSA et al., 2019).

Assim, torna-se importante relacionar a função pulmonar com a capacidade funcional, buscando entender o quanto as manifestações pulmonares podem interferir na capacidade funcional do indivíduo.

1.6.1 Relevância para as Ciências da Reabilitação

Já são muito bem conhecidas as manifestações articulares da AR. Entretanto, estudos recentes têm mostrado a DPI e a DPVA como complicações frequentes nesses pacientes, sendo também causas crescentes de mortalidade nesta enfermidade.

Além das alterações articulares impactarem negativamente na capacidade funcional, as complicações pulmonares são responsáveis principalmente pela dispneia do indivíduo. A dispneia, na verdade, é um fator altamente incapacitante para o desempenho das AVD e, quando associada com a tosse, ela impacta negativamente ainda mais no portador de AR.

Por conta disso, a reabilitação desse paciente precisa ser focada na funcionalidade do todo (incluindo os aspectos pulmonares), e não apenas em aspectos articulares. Sendo assim, avaliar a função pulmonar e relacionar com a capacidade funcional pode nortear o tratamento desse paciente, promovendo resultados positivos para a independência funcional.

1.6.2 Relevância para a Agenda de Prioridades do Ministério da Saúde

As complicações pulmonares oriundas da DPI, afecção comum aos portadores de AR, comprometem não só a função pulmonar, mas também a capacidade funcional. Mesmo com o tratamento medicamentoso, as lesões pulmonares afetam diretamente a independência funcional e a qualidade de vida.

Os prejuízos causados pelas manifestações pulmonares afetam diretamente a capacidade funcional desses pacientes e, por consequência, impactam a qualidade de vida e a independência funcional.

Ainda existem poucos estudos abordando a função pulmonar no portador de AR, especialmente no que tange à avaliação da homogeneidade da ventilação pulmonar. Sendo assim, torna-se importante conhecer e identificar essas alterações o mais precocemente possível. Portanto, torna-se imprescindível prevenir ou minimizar as complicações ocasionadas pela doença, ou até retardá-las o máximo possível.

1.6.3 Relevância para o Desenvolvimento Sustentável

Quando pensamos no desenvolvimento sustentável, devemos “olhar” esse paciente através da ótica ambiental, pessoal e financeira, ou seja, o paciente deve ser assistido integralmente.

Do ponto de vista ambiental, deve-se levar em conta as adaptações necessárias para acolher esse paciente em sua moradia, ou até em locais públicos. No aspecto pessoal, deve ser observado sintomas depressivos e a exclusão social, pois a debilidade funcional pode ocasionar dificuldades de interação com a sociedade. Além disso, podem manifestar problemas com a sua aceitação enquanto pessoa, devido as alterações na imagem corporal. Já no âmbito financeiro, devemos perceber que, para realizar todas as adaptações necessárias no intuito de promover uma melhor independência funcional, há custos diretos tanto para o paciente quanto para as esferas governamentais.

Em um estudo feito na Turquia, que avaliou os custos com AR, demonstrou-se que os custos com a medicação foram os mais elevados, e que esses são os principais fatores determinantes na aderência ao tratamento. Além do mais, os autores mostraram que as infecções graves associadas (em geral por conta do uso de imunossupressores) e as complicações cardiovasculares também são uma preocupação, e também geradoras de custos importantes (AYAN et al., 2020).

Outro estudo que avaliou os custos envolvidos com a AR também observou que o gasto com medicamentos é significativo. Este estudo mostrou também que há custos indiretos gerados pela incapacidade funcional, absenteísmo e dificuldade para trabalhar (HESIEH et al., 2020).

1.7 Objetivos

1.7.1 Geral

Avaliar a contribuição da inomogeneidade na distribuição da ventilação medida pelo teste do N₂SBW na performance de mulheres com AR durante a realização das multitarefas do Teste de AVD-Glittre.

1.7.2 Específicos

1. Avaliar a inomogeneidade na distribuição da ventilação através do Teste do N₂SBW em mulheres com AR.
2. Avaliar a capacidade funcional através do Teste de AVD-Glittre em mulheres com AR.
3. Avaliar a associação entre a inomogeneidade da distribuição da ventilação e a capacidade funcional nesta população de pacientes..

1.8 Hipótese

Com esse estudo, pretende-se comprovar que quanto maior o comprometimento pulmonar, menor é a capacidade funcional de mulheres com AR.

Capítulo 2 Participantes e Métodos

2.1 Aspectos éticos

O protocolo de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) antes da execução do estudo, em consonância com a Resolução 466/2012 e a Declaração de Helsinki, de 1964, com suas atualizações subsequentes. O projeto foi aprovado sob o número CAAE No. 87594518.4.0000.5259 (ANEXO 1). Todos os indivíduos participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE 1), após serem informados sobre a natureza do estudo e do protocolo.

2.2 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo observacional transversal, com avaliação quantitativa dos dados amostrais.

2.2.1 Local de realização do estudo

Este estudo foi desenvolvido na Policlínica Piquet Carneiro (PPC), da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

2.3 Amostra

O cálculo do tamanho da amostra foi feito no software MedCalc 8.2 (MedCalc Software Mariakerke, Bélgica). Uma vez que o desfecho principal foi a avaliação da associação entre a inomogeneidade na distribuição da ventilação medida pelo teste do N2SBW e a performance durante a realização das multitarefas do teste de AVD-Glittre, estimou-se que uma amostra mínima de 40 mulheres com AR seria

necessária para observar uma correlação mínima de 0,30 (fraca ou superior) com um nível de significância de 5% e poder do teste de 70%.

2.3.1 Critérios de inclusão

1. Mulheres com idade ≥ 18 anos;
2. Pacientes diagnosticadas com AR por um reumatologista.

2.3.2 Critérios de exclusão

1. Evidências de sobreposição com outras doenças reumatológicas;
2. Indivíduos tabagistas ou ex-tabagistas com carga tabágica >10 maços-ano;
3. História de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma ou tuberculose pleuropulmonar;
4. Restrição de movimentos devido a lesões na pele ou outros distúrbios autoimunes;
5. Presença de comorbidades não relacionadas à AR;
6. Alterações ortopédicas e neurológicas e lesões provenientes de acidentes;
7. Cirurgia anterior em membro superior, quadril ou membro inferior;
8. Incapacidade de realizar os testes de capacidade funcional.

2.4 Procedimentos/Metodologia proposta

2.4.1 Avaliação clínica

Na avaliação clínica, foram verificados o tempo de diagnóstico de AR (tempo desde o início dos sintomas), que foi confirmado pelos critérios estabelecidos pelo *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* (ACR & EULAR, 2010).

Foram verificadas também as medicações em uso pelas pacientes, carga tabágica, sobreposição de outras doenças reumatológicas ou auto-imunes, além de alterações ou lesões ortopédicas, sequelas neurológicas e cirurgias prévias.

Também foram procuradas outras alterações que pudessem prejudicar a realização dos testes.

2.4.2 Função pulmonar

A espirometria, a medida de DLco e a medida de força muscular respiratória foram realizadas no equipamento HD CPL (nSpire Health, Inc., Longmont, CO, EUA), utilizando-se recomendações prévias (CULVER et al., 2017). Os resultados desses testes foram expressos como a porcentagem dos valores previstos (PEREIRA et al, 2017; NEDER et al, 1999). Em adição, foi também realizado o teste do N₂SBW no equipamento HDpft 3000 (nSpire Health, Inc., Longmont, CO, EUA), seguindo as padronizações estabelecidas (ROBINSON et al., 2013). Para avaliar a heterogeneidade na distribuição da ventilação, nós usamos o *slope* de fase III do N₂SBW (SIIN₂) (ROBINSON et al., 2013; ANDRADE et al, 2019), sendo os resultados expressos como a porcentagem dos valores previstos (TECULESCO et al., 1996).

O teste do N₂SBW pode ser realizado com a técnica de respiração única ou respirações múltiplas. Na técnica de respiração única, após o paciente ter respirado uma mistura de 100% de O₂, o N₂ é exalado gradativamente dos pulmões. As respirações são feitas até que a concentração de N₂ seja de aproximadamente 1%, tendo em vista a impossibilidade de exalação completa do mesmo. Para isso, um analisador de N₂ é acoplado ao pneumotacógrafo, verificando assim sua concentração a cada respiração.

2.4.3 Índice de atividade da doença (CDAI)

O Índice de Atividade de Doença - *Clinical Disease Activity Index (CDAI)* - é calculado a partir de quatro variáveis, conforme segue: número de articulações dolorosas; número de articulações edemaciadas; escala visual analógica de atividade global da doença segundo o paciente; e escala visual analógica de atividade global da doença segundo o médico (ALATAHA & SMOLEN, 2005). O CDAI pode variar entre 0 e 76, e um maior valor indica maior atividade da doença.

2.4.4 Avaliação de função física

O *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI) foi utilizado para estimar a incapacidade com base nas limitações de atividades autorreferidas. O HAQ-DI inclui perguntas relacionadas aos movimentos finos das extremidades superiores e às atividades motoras dos membros inferiores (FRIES et al., 1990). Este questionário foi validado e utilizado extensivamente em estudos e na prática clínica, consistindo em 20 perguntas de atividades, que são divididas em oito domínios, conforme segue: vestir-se e arrumar-se; levantar-se; comer; caminhar; higiene; alcance; aderência; e outras atividades usuais (DOUGLAS-WITHER et al., 2018). Para quantificar os valores encontrados, o HAQ-DI possui um escore que varia de 0 (sem deficiência) a 3 (deficiência máxima). O escore total é a média dos escores das oito categorias.

2.4.5 Avaliação de capacidade funcional

A capacidade funcional foi avaliada através do Teste de AVD-Glittre. Conforme descrito previamente, o Teste de AVD-Glittre foi realizado (LATAOUI et al., 2017). Ele consiste em carregar uma mochila nas costas com peso de 2,5 kg (mulheres), percorrendo um circuito de 10 m em que 5 voltas são dadas no menor tempo possível. Nesse circuito, as seguintes atividades deveriam ser realizadas: a partir da posição sentada, a participante caminhava o percurso, que era interposto na sua metade por uma escada com 2 degraus para subir e 2 para descer. Após percorrer o restante do circuito, a participante se deparava com uma estante contendo 3 objetos de 1 kg cada, posicionados na prateleira mais alta, devendo então movê-los, um-a-um, até a prateleira mais baixa e, posteriormente, até o chão. Então, os objetos deveriam ser recolocados na prateleira mais baixa e posteriormente na prateleira mais alta. Em seguida, a participante retornava, fazendo o percurso ao contrário; imediatamente após, reiniciava outra volta, percorrendo o mesmo circuito. O protocolo foi realizado 2 vezes com intervalo de 30 min, e o GA-T de menor duração foi utilizado para análise (NONATO et al. 2020; REIS et al, 2018).

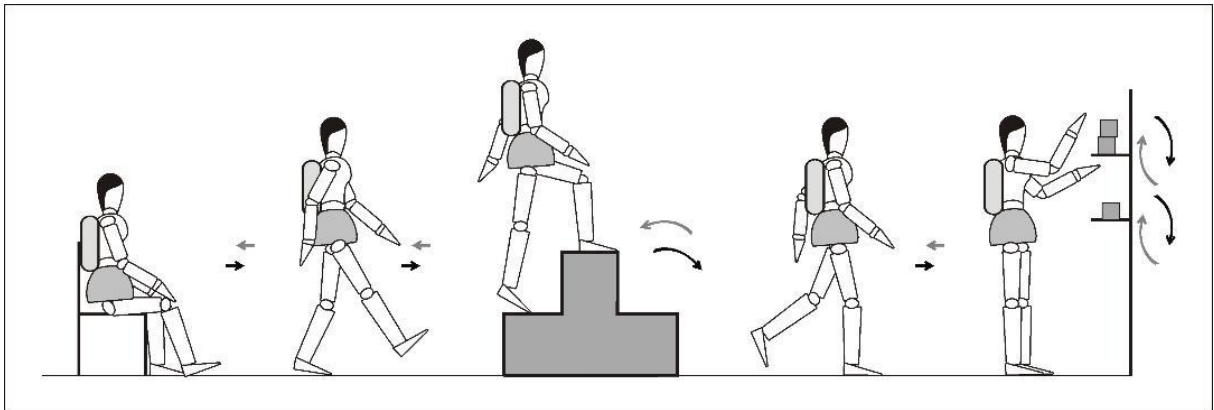


Figura 6: Representação do teste de capacidade funcional AVD-Glittre.

2.4.5 Tomografia computadorizada

Foram avaliados os exames de tomografia computadorizada (TC) de tórax que foram realizados dentro dos últimos três meses antes do recrutamento. De acordo com a extensão do envolvimento do parênquima pulmonar, os exames de TC foram categorizados como limitado ($< 20\%$) ou extenso ($> 20\%$) (KELLY et al., 2018).

2.5 Desfechos

2.5.1 Desfecho primário

A avaliação da inomogeneidade na distribuição da ventilação é um preditor importante da capacidade funcional ao exercício avaliada durante as múltiplas tarefas que simulam as AVD durante o Teste de AVD-Glittre.

2.5.2 Desfecho secundário

Houve relação entre o tempo de Teste de AVD-Glittre não só com a distribuição da ventilação, mas também com a difusão pulmonar e a capacidade

física. Assim, acreditamos que essas ferramentas podem ser úteis no seguimento desses pacientes, além de poderem ser indicadoras de eficácia dos tratamentos, incluindo as intervenções de reabilitação.

2.6 Análise dos dados

2.6.1 Variáveis de controle

Inomogeneidade da função pulmonar relacionada aos resultados do teste GA-T.

2.6.2 Variáveis de exposição

GA-T; *N₂SBW test*; dificuldades para realização do teste.

2.6.3 Variáveis de confusão

Idade; gênero; IMC; nível de atividade da doença.

2.6.4 Plano de análise estatística

Foram aplicados métodos não paramétricos, pois a variável resposta “tempo de Teste de AVD-Glittre” não apresentou distribuição normal (Gaussiana), segundo a rejeição da hipótese de normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. A associação do tempo de Teste de AVD-Glittre com os dados clínicos, de função pulmonar e de função física foi analisada pelo coeficiente de correlação de Spearman (r_s), enquanto a associação entre o tempo de Teste de AVD-Glittre e os resultados da TC foi feita

pelo teste de Mann-Whitney. A regressão linear múltipla foi aplicada para identificar as variáveis independentes clínicas e funcionais que explicam o tempo de Teste de AVD-Glittre. Devido a uma falta de normalidade na distribuição do tempo de Teste de AVD-Glittre, foi aplicada a transformação logarítmica (log natural) para ajuste adequado do modelo de regressão. Considerou-se significância estatística se um $P < 0,05$.

2.6.5 Disponibilidade e acesso aos dados

Os dados serão disponibilizados, após a deidentificação dos participantes, via plataformas digitais como material anexo as submissões.

2.7 Orçamento e apoio financeiro

Esta pesquisa foi financiada pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq (fomentos números 304625/2016-7 e 407138/2018-8), pela Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro – FAPERJ (fomento número E-26/202.679/2018) e pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (fomento código 001).

Quadro 2: Apoio financeiro.

CNPJ	Nome	Tipo de Apoio financeiro	E-mail	Telefone
33.654.831/0001-36	CNPq	Auxílio à pesquisa	central.atendimento@faperj.com	(21) 2333-2000
30.495.394/0001-67	FAPERJ	Auxílio à pesquisa	atendimento@cnpq.br	(61) 3211-4000
00889834/0001-08	CAPES	Bolsa	prosup@capes.gov.br	(61) 2022-6250

Capítulo 3 Produções

3.1. Manuscrito #1

3.1.1. Metadados do manuscrito #1.

Journal:	<i>Brazilian Journal of Medical and Biological Research</i>
Two-year Impact Factor (YEAR)⁵:	1,540
Classificação Qualis (ANO)⁶:	A4
Submetido/Revisado/Aceito em:	Submetido em 15/03/2020

3.1.2. Contribuição dos autores do manuscrito #1 de acordo com a proposta *Contributor Roles Taxonomy (CRediT)*⁷.

Iniciais dos autores, em ordem:	MJAP	ACBA	EJCB	ASF	AJL
Concepção	X			X	X
Métodos	X	X	X		X
Programação	X		X		X
Validação	X	X			X
Análise formal	X	X		X	X
Investigação	X	X	X		X
Recursos	X			X	X
Manejo dos dados	X	X			X
Redação do rascunho	X				X
Revisão e edição	X	X	X	X	X
Visualização	X			X	X
Supervisão	X			X	X
Administração do projeto	X				X
Obtenção de financiamento					X

⁵ Disponível para consulta em: www.scimagojr.com

⁶ Disponível para consulta em: www.sucupira.capes.gov.br

⁷ Detalhes dos critérios em: <https://doi.org/10.1087/20150211>

Title: Inhomogeneity in ventilation distribution as a predictor of the Glittre-activities of daily living test in women with rheumatoid arthritis

Authors and Affiliations:

M. J. A. Palugan¹, A. C. B. Assis¹, E. J. C. Bessa², A. S. Ferreira¹, A. J. Lopes^{1,2}

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

²Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Abstract

Although pulmonary involvement is the most common extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis (RA), traditional pulmonary function tests (PFTs) do not show a good correlation with the field tests usually performed in these patients. In recent decades, there has been increasing use of the measurement of ventilation distribution inhomogeneity through the nitrogen single-breath washout (N₂SBW) test and of the evaluation of functional capacity during exercise using the Glittre-activities of daily living test (GA-T). To investigate the contribution of ventilation inhomogeneity to exercise performance, 43 women with RA underwent the N₂SBW test and the GA-T; in addition, they underwent spirometry, measurement of diffusing capacity for carbon monoxide (DLco), measurement of respiratory muscle strength, and evaluation of physical function through the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI). The GA-T time showed significant correlations with DLco ($r_s = -0.397$, $P = 0.008$), forced vital capacity/DLco ($r_s = 0.307$, $P = 0.044$), phase III slope of the nitrogen single-breath washout (SIIIN₂, $r_s = 0.644$, $P < 0.0001$) and HAQ-DI ($r_s = 0.482$, $P = 0.001$). In the multiple regression analysis, SIIIN₂ and HAQ-DI were the only variables predictive of GA-T time, explaining 40% of its variability. Although the extent of the disease as assessed by computed tomography was associated with the GA-T time, there were no significant correlations between the time since diagnosis or disease activity with GA-T time. Thus, the GA-T may be a more valid measure of functional status in patients with RA and may more reliably reflect damage to lung function.

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic and systemic inflammatory autoimmune disease of unknown etiology (1). The disease is characterized by articular and extra-articular manifestations, affecting approximately 1% of the world's population (2). As the central pathology of RA occurs in the synovial membrane, limited joint range of motion is a typical manifestation of the disease, in which long-lasting and repeated episodes of inflammation cause permanent changes in the structure and function of the joints (3). This, in addition to the fact that most patients with RA also suffer muscle dysfunction and increased risk of cardiopulmonary disease, contributes to worsening of physical function, quality of life and functional capacity (1,4).

RA-related pulmonary complications are the most common extra-articular manifestations, with pulmonary involvement accounting for up to 20% of the overall mortality in this population (5-8). The incidence of RA-related pulmonary disease (RA-PD) varies significantly in epidemiological studies, ranging from 10 to 70%, depending on the definition and methodology used to detect it and on the population studied (8). This disease may present with a functional pattern of restriction and/or obstruction as a consequence of parenchymal nodules, pleural involvement, airway disease, pulmonary vasculitis and interstitial lung disease (ILD) (5). Moreover, patients with RA are also at risk of secondary pulmonary complications due to immunosuppressive therapy, such as drug toxicity or opportunistic infections (Salaffi et al., 2019). Computed tomography (CT) and pulmonary function tests (PFTs) are the main tests for the initial evaluation and follow-up of patients with RA-PD. However, both CT and traditional PFTs, including spirometry and diffusing capacity for carbon monoxide (DLco), lack sensitivity to ventilation distribution inhomogeneity and small airway disease (SAD) (9). Associations between the severity of RA and the presence of pulmonary involvement have been shown (7). In this context, there are still uncertainties about the association between RA-PD and functional disability and which outcome measures can best evaluate the progression of lung damage (6).

Although ILD is a well-known manifestation of RA, SAD may be the most common form of pulmonary involvement in RA (7). SAD is characterized by a progressive increase in resistance as the lung empties, regional heterogeneity of the flow and time constants, and premature closure of the airways (10). With the increasing use of the nitrogen single-breath washout (N₂SBW) test, there has been growing interest in the evaluation of SAD and ventilation distribution in various clinical

conditions, including RA (9). Although inhomogeneity in ventilation is a common finding in patients with RA (9), the power of the N₂SBW test in predicting the consequences for the patient remains unknown.

RA is one of the most common chronic conditions associated with functional disability, despite all the knowledge acquired in recent decades, especially regarding its treatment. Because it is an aggressive and disabling disease with great impact on quality of life and well-being, patient-based measures are important because they measure the perspective of the individual regarding the disease burden. These measures are focused on assessing pain, overall status and functional disability, especially during exercise (11). In RA, the risk of functional disability during exercise, defined as having at least some self-reported difficulties in most activities of daily living (ADLs), is seven-fold higher than that for the general population (12). Although part of functional disability during exercise in this population may be attributed to pulmonary involvement, the correlations between PFTs and field tests with submaximal exercise levels, such as the 6-min walk test (6MWT), are not good (2,13).

Considering that RA is a multisystemic disease that, in addition to affecting the lungs, can also diffusely involve the cardiovascular and osteoarticular systems, there is interest in seeking a test that evaluates these patients beyond the walking activity. In this sense, Skumlien et al. (14) described a field test encompassing multiple tasks that mimic ADLs and that involve the function of both lower and upper limbs (Glittre-ADL test (GA-T)); this test may be of interest for patients with RA. Because involvement of the respiratory system is the most important extra-articular change in RA (7,8), the objective of this study is to evaluate the contribution of inhomogeneity in the ventilation distribution as measured by the N₂SBW test to the performance of patients with RA during the GA-T multitasks.

Patients and Methods

Patients

Between June and November 2019, a cross-sectional study was conducted with 52 women with RA aged ≥18 years. These patients were regularly seen at the Piquet Carneiro Polyclinic of the State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil. All participants met the diagnostic criteria for RA proposed by the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR)

2010 (15) and were diagnosed by a rheumatologist. The following exclusion criteria were used: evidence of overlap with other rheumatic diseases; smokers or ex-smokers who smoked >10 pack-years; history of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma or pleuropulmonary tuberculosis; restriction of movement due to skin lesions or other autoimmune disorders; presence of comorbidities not related to RA, such as orthopedic and neurological disorders and injuries from accidents; prior surgery of the upper limb, hip or lower limb; and inability to perform the functional capacity tests.

The protocol was approved by the Research Ethics Committee of the State University of Rio de Janeiro under CAAE No. 87594518.4.0000.5259, and all patients signed an informed consent form.

Measurements

Lung function. Spirometry, the measurement of DLco and the measurement of respiratory muscle strength were performed using HD CPL equipment (nSpire Health, Inc., Longmont, CO, USA) using previous recommendations (16). The results of these tests were expressed as the percentage of predicted values (17-19). In addition, the N₂SBW test was also carried out in an HDpft 3000 (nSpire Health, Inc., Longmont, CO, USA) following established standards (20). To evaluate the inhomogeneity in ventilation distribution, we used the phase III slope of the nitrogen single-breath washout (SIIN₂) (20-23), and the results were expressed as the percentage of predicted values (24).

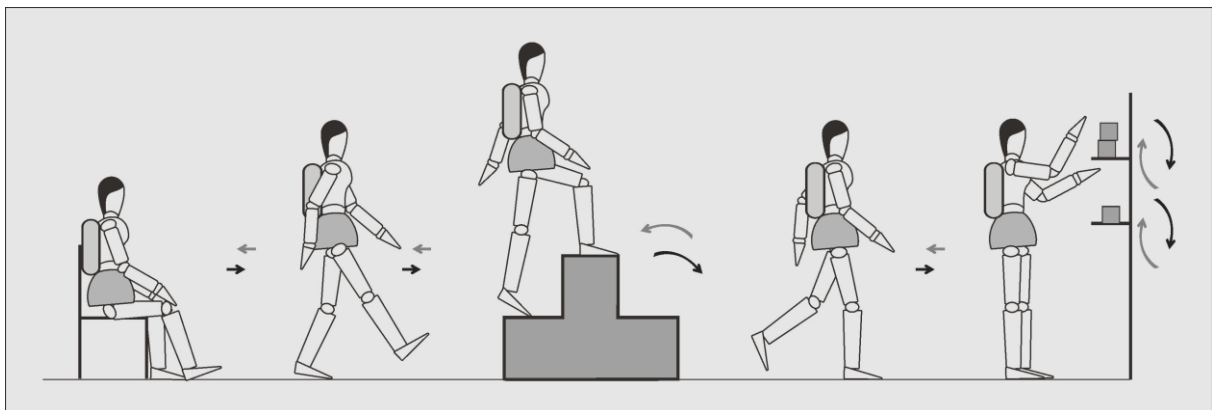
Clinical Disease Activity Index (CDAI). The CDAI is calculated from 4 variables as follows: number of tender joints; number of swollen joints; patient's global assessment of disease activity (visual analog scale); and physician's global assessment of disease activity (visual analog scale) (25). The CDAI can vary between 0 and 76, and a higher value indicates greater disease activity.

Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI). The HAQ-DI was used to estimate disability based on self-reported activity limitations. The HAQ-DI includes questions related to the fine movements of the upper extremities and to the motor activities of the lower limbs (11). This questionnaire was validated and used extensively in studies and in clinical practice and consists of 20 questions of activities, which are divided into 8 domains, as follows: dressing; getting up; eating; walking; hygiene; reaching; gripping; and other usual activities (3). To quantify the

values found, the HAQ-DI has a score that ranges from 0 (no disability) to 3 (maximum disability). The total score is given by the mean score of the 8 categories.

Glittre-ADL test. As previously described, the GA-T (Figure 1) was performed (14). This test consisted of performing 5 laps in the shortest possible time in a 10-m circuit while carrying a 2.5-kg (women) backpack. In this circuit, the following activities were performed. From a sitting position, the participant walked along the course, traversing a staircase at the midpoint of the course with 2 ascending steps and 2 descending steps. After traversing the remainder of the circuit, the participant encountered a shelf containing 3 1-kg objects, each placed on the highest shelf, and had to move the objects one by one to the lowest shelf and then to the floor. Then, the objects needed to be moved back to the lowest shelf and then placed on the highest shelf. The participant then walked back the way he/she came; immediately after, another lap was started, with the exact same circuit. The protocol was performed 2 times, at an interval of 30 min, and the shortest GA-T time was used for analysis (26,27).

Figure 1. Glittre-activities of daily living test with its multitasking.



CT. We also evaluated chest CT tests that were performed within the last 3 months prior to recruitment. According to the extent of involvement of the lung parenchyma, CT scans were categorized as limited (<20%) or extensive (>20%) (28).

Statistical analysis

Data analysis was performed using SAS 6.11 software (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA). The results are expressed as medians and interquartile ranges or as frequencies (percentages). Nonparametric methods were applied because the

response variable "GA-T time" did not have a normal distribution (Gaussian), as the assumption of normality was rejected by the Shapiro-Wilk test. The association of the GA-T time with the clinical, pulmonary function and physical function data was analyzed using Spearman's correlation coefficient (r_s), while the association between the GA-T time and the CT results was analyzed using the Mann-Whitney test. Multiple linear regression was applied to identify the independent clinical and functional variables that explain the GA-T time. Due to the lack of a normal distribution for GA-T time, logarithmic transformation (natural log) was performed to better fit the regression model. A $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

The evaluated sample consisted of 43 women with RA; of the original sample, 9 were excluded for the following reasons: history of smoking >10 pack-years ($n=4$); diagnosis of COPD ($n=2$); difficulty walking ($n=2$); and report of hip surgery ($n=1$). The median age was 57 (48-66) years, while the median time since diagnosis was 14 (7-18) years. Regarding the use of drugs for RA, 32, 16 and 5 reported using methotrexate, leflunomide and prednisone, respectively. Twenty-seven participants had a CDAI >10 , while 10 had a HAQ-DI ≥ 2 . Regarding lung function, 12 participants had forced vital capacity (FVC) $<80\%$ of predicted, 19 had DLco $<80\%$ of predicted and 25 had SIIN₂ $>120\%$ of predicted. On CT, 33 and 10 patients had limited and extensive involvement, respectively, and no patient had a normal CT result. Regarding GA-T, the median time to perform the tasks was 360 (240-540) s, which was 115% higher than the time expected to complete it using predicted values for healthy Brazilian women (27). The clinical, pulmonary function, physical function and functional capacity data are provided in Table 1.

Table 1. Clinical data, lung function, physical function, and functional capacity of women with rheumatoid arthritis.

Variables	
Clinical data	
Age (years)	57 (48–66)
Weight (kg)	64 (57.8–75.7)
Height (cm)	156 (151–163)
BMI (kg/m ²)	27.6 (23.7–30.1)
Time since diagnosis (years)	14 (7–18)
CDAI (score)	13 (8–18)
Lung function	
FVC (% predicted)	95 (82–104)
DLco (% predicted)	85 (69–95)
FVC/DLco (%)	1.11 (0.99–1.26)
MIP (% predicted)	70 (63–100)
MEP (% predicted)	59 (39–72)
SIIN ₂ (% predicted)	136 (85–314)
Physical function	
HAQ-DI (points)	1.05 (0.65–1.62)
Functional capacity	
Glittre-ADL test time (s)	360 (240–540)

Values are medians and interquartile ranges. BMI: body mass index; CDAI: Clinical Disease Activity Index, FVC: forced vital capacity; DLco: diffusing capacity for carbon monoxide; MIP: maximal inspiratory pressure; MEP: maximal expiratory pressure; SIIN₂: phase III slope of the nitrogen single-breath washout; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ADL: activities of daily living.

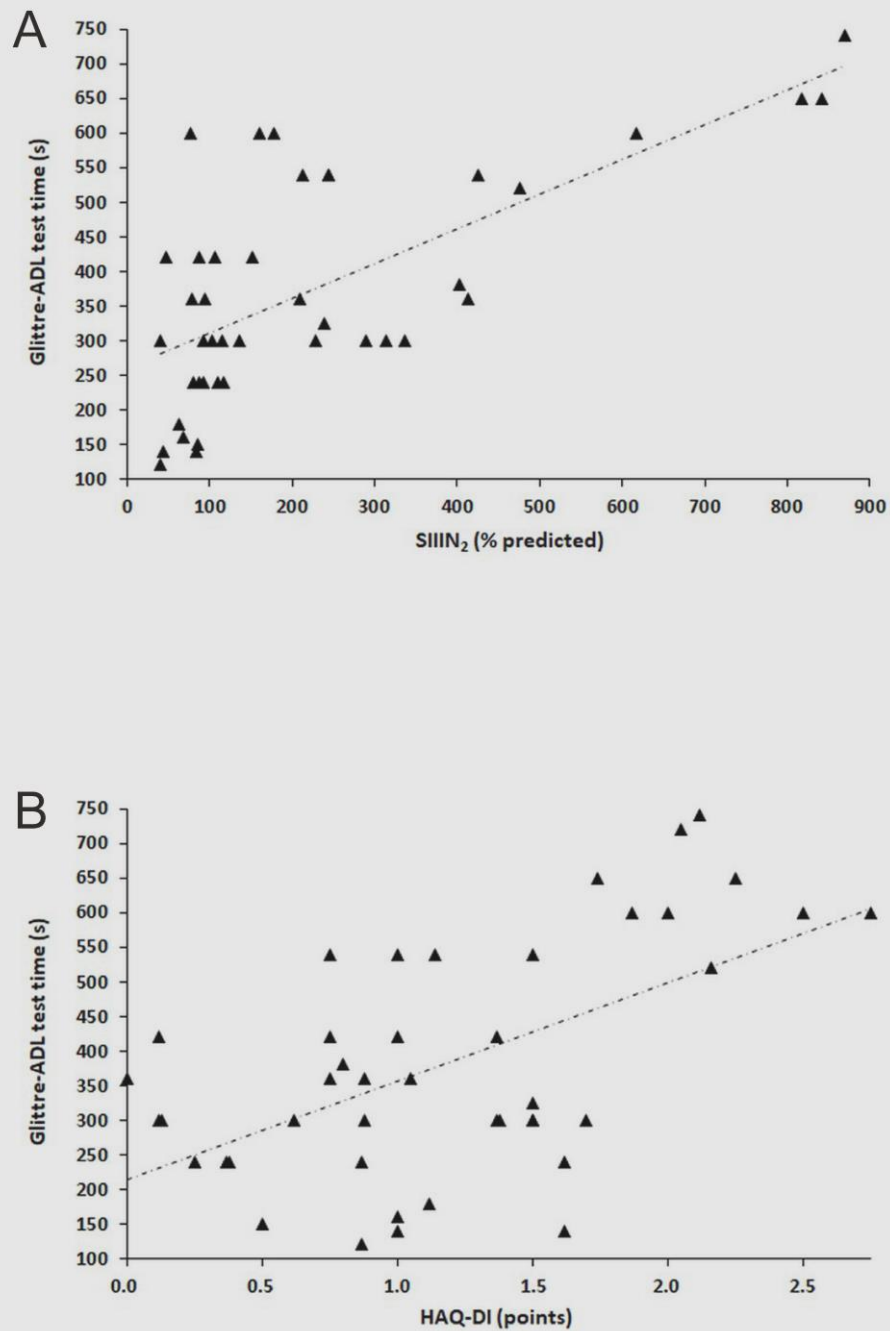
In addition, we investigated the associations between the time to perform the GA-T multitasks and the clinical and functional variables (Table 2 and Figure 2). The time to perform the GA-T multitasks showed significant correlations with DLco ($r_s = -0.397$, $P = 0.008$), FVC/DLco ($r_s = 0.307$, $P = 0.044$), SIIIN₂ ($r_s = 0.644$, $P < 0.0001$) and HAQ-DI ($r_s = 0.482$, $P = 0.001$). The time to perform the GA-T multitasks was significantly different between patients with limited and extensive involvement on CT [300 (240-420) vs 570 (345-668) s, respectively; $P = 0.002$].

Table 2. Spearman's correlation coefficients for the Glittre ADL-test time with clinical data, lung function, and physical function.

Variables			Glittre ADL-test time	
			r_s	P value
Time	since	diagnosis	-0.007	0.97
(months)				
CDAI (score)			0.281	0.067
FVC (% predicted)			-0.294	0.055
DLco (% predicted)			-0.397	0.008
FVC/DLco (%)			0.307	0.044
MIP (% predicted)			0.102	0.51
MEP (% predicted)			0.121	0.44
SIIIN ₂ (% predicted)			0.644	<0.0001
HAQ-DI (points)			0.482	0.001

Bold type indicates significant correlations. CDAI: Clinical Disease Activity Index, FVC: forced vital capacity; DLco: diffusing capacity for carbon monoxide; MIP: maximal inspiratory pressure; MEP: maximal expiratory pressure; SIIIN₂: phase III slope of the nitrogen single-breath washout; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ADL: activities of daily living.

Figure 2. A, Relationship of the Glittre-activities of daily living (ADLs) test time with the phase III slope of the nitrogen single-breath washout ($SIIN_2$, $r_s=0.644$, $P<0.0001$) and **B,** Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI, $r_s=0.482$, $P=0.001$).



Finally, we evaluated whether the clinical data, pulmonary function variables and physical function variables could independently predict performance during the GA-T multitasks (Table 3). In this analysis, SIIIN₂ and HAQ-DI were the only variables that were independently predictive of GA-T time, explaining 40% of its variability.

Table 3. Independent linear model for the phase III slope of the nitrogen single-breath washout using clinical data, lung function and physical function.

Outcome variable	Independent variables	B	SEB	P value	Cumulative R ²
Ln Glittre ADL-test time	SIIIN ₂	0.0007	0.0002	0.001	0.40
	HAQ	0.187	0.096	0.039	

B: regression coefficient; SEB: standard error of the regression coefficient; R²: determination coefficient; Ln: natural logarithm; ADL: activities of daily living; SIIIN₂: phase III slope of the nitrogen single-breath washout; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index.

Discussion

The lungs are frequently affected in RA and can play a crucial role both in the onset of autoimmunity and in the perpetuation of the disease (8). On the one hand, it is hypothesized that RA begins in the synovial tissue after an immune response against citrullinated proteins; on the other hand, it is believed that the collapse of immunological tolerance initially occurs in the lungs through an immune response against citrullinated proteins that secondarily spread to the joints (8). This interrelationship between the respiratory system and the osteoarticular system is intriguing and raises questions about the contribution of ventilation inhomogeneity to the functional capacity of individuals with RA. Because the GA-T incorporates a set of tasks that simulate ADLs, we thought that it would be an interesting tool to evaluate the impact of ventilation distribution on the performance of individuals during the test. The main findings of the present study were that in women with RA, the greater the inhomogeneity of ventilation was, the greater the difficulty performing the GA-T. The extent of the disease on CT was associated with GA-T time. In these patients, the worse the physical function was, the greater the difficulty of performing

the GA-T. In addition, the inhomogeneity of ventilation and the worse physical function explained 40% of the variability of GA-T time. To the best of our knowledge, this is the first study to evaluate the relationship between pulmonary function and GA-T multitasks in RA.

RA-PD can involve both the parenchyma and airways of various calibers. The involvement of the airways encompasses a number of abnormalities, including follicular bronchiolitis, bronchiectasis and obliterative bronchiolitis; the latter is an SAD characterized by the destruction of the bronchial epithelium and airflow obstruction (29). Taken together, these changes may result in inhomogeneity in the ventilation distribution (7). Similar to a study by Bessa et al. (9), we observed that the increase in $SIIN_2$ —which is a marker of SAD and heterogeneous pulmonary ventilation—was the most common finding for pulmonary function and was observed in approximately 60% of patients. Because we excluded those who smoked >10 pack-years, we believe that these changes cannot be attributed to smoking. This is important because the pathogenesis of pulmonary changes in RA involves several cell types and a complex interaction between different cellular compartments, triggered by environmental factors associated with the disease (including smoking) and systemic inflammation, which results in consecutive damage to lung tissue and local inflammatory changes (8).

In the present study, we used the GA-T to assess functional capacity because, in addition to incorporating upper and lower limb activities, it reproduces the daily activities involving multiple ADLs, including unsupported arm activities, standing up, walking and climbing stairs (14). We observed that women with RA required more than twice the time expected to complete it when the data were compared to the values predicted for healthy Brazilian women (27). The median GA-T time was also much higher than that observed in women with scleroderma (360 s vs. 253 s) in a study recently published by Nonato et al. (26), which suggests that RA may have a more negative impact on the organ systems required to complete the GA-T activities than scleroderma has. In fact, in addition to affecting the joints of the hands and wrists, arthritis in the feet is common in RA, and approximately 80% of individuals with RA report foot problems (30). Although our study is a pioneer in the use of the GA-T in RA patients, Cimen et al. (2) found that patients with RA presented lower values for the distance walked in the 6MWT than did the healthy controls; according to these authors, the shorter distance traveled in the 6MWT can be explained at least

in part by inactivity during the active inflammatory period of the disease and by continuous inactivity during remission. In a study by Cimen et al. (2), the distance traveled in the 6MWT was not correlated with the pulmonary function assessed by spirometry and respiratory muscle strength, which points to the need to evaluate other PFTs that may impact the reduced functional capacity of RA patients.

The inhomogeneity in the ventilation distribution reflects the efficiency of gas transport in both central airways (convection-dependent) and peripheral airways (diffusion-dependent) (20); therefore, its measurement may be more sensitive to lung damage in RA. In the present study, we observed that $SIIN_2$ showed a good correlation with GA-T time, and importantly, it was the only pulmonary function variable included in the multiple regression model to explain the changes in GA-T time. This suggests that $SIIN_2$ may be an interesting measure for the follow-up of individuals with RA; however, there is a need for longitudinal studies that can prove its usefulness in clinical practice. Despite not having entered our regression model, both DLco and the FVC/DLco ratio showed significant correlations with GA-T time. Although DLco is a sensitive marker for predicting the presence of RA-PD (29), the FVC/DLco ratio has been increasingly used in collagen diseases as a marker of vascular damage. In this sense, the importance of early identification of vascular damage in patients with RA has recently been emphasized, especially because there are several treatment options available; symptoms can be treated, and right heart failure can be avoided (31). In our study, patients with extensive disease on CT required more time to perform the GA-T multitasks, which shows the close relationship between lung structural damage and poor performance during exercise.

In the present study, 40% of the variability of GA-T time was explained by the inhomogeneity of ventilation and by the worse physical function assessed by the HAQ-DI. The HAQ-DI is a musculoskeletal-targeted questionnaire that assesses the impact of disease on physical function and disability. In line with our findings, Douglas-Withers et al. (3), also evaluating patients with RA, observed a significant association between the HAQ-DI and the Timed Up and Go; the latter, interestingly, has certain similarities with the GA-T, such as getting up from a chair and walking. However, unlike the GA-T, Timed Up and Go does not incorporate upper limb activities, which are often the main reasons for disability in this population. Our results also support recommendations by the American College of Rheumatology that the HAQ-DI must be repeatedly evaluated in clinical practice to track patient

outcomes and guide shared decision-making (32). However, it is important to highlight the limitations of the HAQ-DI in the evaluation of more complex daily activities and its lack of sensitivity regarding the detection of changes in patients with low weakness ("floor effect") (33).

The strength of our study is that it is the first to evaluate the contribution of inhomogeneity of the ventilation distribution to functional capacity during exercise assessed while performing multiple tasks that simulate ADLs (GA-T). Despite the interesting results, the present study has limitations. First, the generalization of our results may be limited by our small sample; however, RA is a disease with low prevalence, and the study design included several evaluation tools. Second, the cross-sectional design of this study limits our ability to establish causal relationships between variables. Third, we did not evaluate the radiological deformities of the hand and foot joints, which may be associated with strength measurements and thus impact functional capacity. Despite these limitations, it is important to note that GA-T is an easy test to administer and provides useful information on the functional status of patients; thus, the analysis of the feasibility of administering the GA-T in a clinical setting would be a natural extension of the present study. Furthermore, the measure of ventilation inhomogeneity using the N₂SBW test may be interesting in the follow-up of RA cases because this is a measure of lung function that can be more strongly affected by pulmonary involvement in RA.

In conclusion, the present study shows that in women with RA, there is a relationship between GA-T time and ventilation distribution, pulmonary diffusion and physical capacity. Moreover, the inhomogeneity in the ventilation distribution and the worse physical function greatly explain the variability in GA-T time. Thus, the GA-T may be a more valid measure of functional status in RA patients and may also more reliably reflect functional lung damage. These tools may be useful in the follow-up of these patients, in addition to being indicators of the effectiveness of treatments, including rehabilitation interventions.

References

1. Hernández-Hernández MV, Díaz-González F. Role of physical activity in the management and assessment of rheumatoid arthritis patients. *Reumatol Clin* 2017; 13: 214–220, doi: 10.1016/j.reuma.2016.04.003.

2. Cimen B, Deviren SD, Yorgancıoğlu ZR. Pulmonary function tests, aerobic capacity, respiratory muscle strength and endurance of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2001; 20: 168–173, doi: 10.1007/s100670170058.
3. Douglas-Withers J, McCulloch K, Waters D, Parker K, Hogg N, Mitsuhashi T, et al. Associations between Health Assessment Questionnaire Disability Index and physical performance in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Int J Rheum Dis* 2018; 22: 417–424, doi: 10.1111/1756-185X.13460.
4. Yunt ZX, Solomon JJ. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2015; 41: 225–236, doi: 10.1016/j.rdc.2014.12.004.
5. Salaffi F, Carotti M, Di Carlo M, Tardella M, Giovagnoni A. High-resolution computed tomography of the lung in patients with rheumatoid arthritis: prevalence of interstitial lung disease involvement and determinants of abnormalities. *Medicine* 2019; 98: e17088, doi: 10.1097/MD.00000000000017088.
6. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Progressive decline of lung function in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 542–549, doi: 10.1002/art.39971.
7. Bilgici A, Ulusoy H, Kuru O, Celenk C, Unsal M, Danaci M. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2005; 25: 429–435, doi: 10.1007/s00296-004-0472-y.
8. Chatzidionisy A, Catrina AI. The lung in rheumatoid arthritis, cause or consequence? *Curr Opin Rheumatol* 2016; 28: 76–82, doi: 10.1097/BOR.0000000000000238.
9. Bessa EJC, Ribeiro FMC, Pinheiro GRC, Lopes AJ. Does the nitrogen single-breath washout test contribute to detecting pulmonary involvement in rheumatoid arthritis? A pilot study. *BMC Res Notes* 2019; 12: 730, doi: 10.1186/s13104-019-4767-1.
10. Stewart JI, Criner GJ. The small airways in chronic obstructive pulmonary disease: pathology and effects on disease progression and survival. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19: 109–115, doi: 10.1097/MCP.0b013e32835ceefc.
11. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 137–145, doi: 10.1002/art.1780230202.

- 12.Sokka T, Krishnan E, Häkkinen A, Hannonen P. Functional disability in rheumatoid arthritis patients compared with a community population in Finland. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 59–63, doi: 10.1002/art.10731.
- 13.Lataoui S, Belghali S, Zeglaoui H, Bouajina E, Ben Saad H. Sub-maximal aerobic capacity and quality of life of patients with rheumatoid arthritis. *Rev Mal Respir* 2017; 34: 74–85. doi: 10.1016/j.rmr.2016.08.001.
- 14.Skumlien S, Hagelund T, Bjørtuft O, Ryg MS. A field test of functional status as performance of activities of daily living in COPD patients. *Respir Med* 2006; 100: 316–323, doi: 10.1016/j.rmed.2005.04.022.
- 15.Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd., et al. 2010. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1580–1588, doi: 10.1002/art.27584.
- 16.Culver BH, Graham BL, Coates AL, Wanger J, Berry CE, Clarke PK, et al. Recommendations for a standardized pulmonary function report: an official American Thoracic Society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 1463–1472, doi: 10.1164/rccm.201710-1981ST.
- 17.Pereira CAC, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol* 2007; 33: 397–406, doi: 10.1590/s1806-37132007000400008.
- 18.Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res* 1999; 32: 729–737, doi: 10.1590/s0100-879x1999000600008.
- 19.Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res* 1999; 32: 719–727. doi: 10.1590/s0100-879x1999000600007.
- 20.Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, Hall GL, Horsley A, Gappa M, et al. 2013 Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. *Eur Respir J* 2013; 41: 507–522, doi: 10.1183/09031936.00069712.
- 21.Lopes AJ, Marinho CL, Alves UD, Gonçalves CEA, Silva PO, Botelho EC, et al. Relationship between ventilation heterogeneity and exercise intolerance in adults with sickle cell anemia. *Braz J Med Biol Res* 2017; 50: e6512, doi: 10.1590/1414-431X20176512.

22. Deus CAL, Vigário PS, Guimarães FS, Lopes AJ. Nitrogen single-breath washout test for evaluating exercise tolerance and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Braz J Med Biol Res* 2018; 51: e7059, doi: 10.1590/1414-431x20177059.
23. Andrade FM, Oliveira AD, Lopes AJ. Ventilation distribution as a contributor to the functional exercise capacity in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease without pulmonary hypertension. *Braz J Med Biol Res* 2019; 52: e8513, doi: 10.1590/1414-431X20198513.
24. Teculescu DB, Damel MC, Costantino E, Buhler O, Bohadana AB, Marchand M, et al. Computerized singlebreath nitrogen washout: predicted values in a rural French community. *Lung* 1996; 174: 43–55, doi: 10.1007/bf00167950.
25. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: S100–S108.
26. Nonato CP, Azevedo BLPA, Oliveira JGM, Gardela DG, de Souza DCN, Lopes AJ. The Glittre Activities of Daily Living Test in women with scleroderma and its relation to hand function and physical capacity. *Clin Biomech* 2020; 73: 71–77. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2020.01.008.
27. Reis CMD, Karloh M, Fonseca FR, Biscaro RRM, Mazo GZ, Mayer AF. Functional capacity measurement: reference equations for the Glittre Activities of Daily Living test. *J Bras Pneumol* 2018; 44: 370–377, doi: 10.1590/S1806-37562017000000118.
28. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, Arthanari S, Woodhead FA, Price-Forbes AN, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics: a large multicentre UK study. *Rheumatology* 2014; 53: 1676–1682, doi: 10.1093/rheumatology/keu165.
29. Spagnolo P, Lee JS, Sverzellati N, Rossi G, Cottin V. The lung in rheumatoid arthritis: focus on interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70: 1544–1554, doi: 10.1002/art.40574.
30. Grondal L, Tengstrand B, Nordmark B, Wretenberg P, Stark A. The foot: still the most important reason for walking incapacity in rheumatoid arthritis: distribution of symptomatic joints in 1,000 RA patients. *Acta Orthop* 2008; 79: 257–261, doi: 10.1080/17453670710015067.

31. Panagiotidou E, Sourla E, Kotoulas SX, Akritidou S, Bikos V, Bagalas V, et al. Rheumatoid arthritis associated pulmonary hypertension: clinical challenges reflecting the diversity of pathophysiology. *Respir Med Case Rep* 2017; 20: 164–167. doi: 10.1016/j.rmcr.2017.02.006.
32. Kulhawy-Wibe SC, Zell J, Michaud K, Yazdany J, Davis AM, Ehrlich-Jones L, et al. A systematic review and appraisal of the cross-cultural validity of functional status assessments measures in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2019; doi: 10.1002/acr.23904 [Epub ahead of print]
33. Maska L, Anderson J, Michaud K. Measures of functional status and quality of life in rheumatoid arthritis: Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ), Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ), Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ), Health Assessment Questionnaire II (HAQ-II), Improved Health Assessment Questionnaire (Improved HAQ), and Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL). *Arthritis Care Res* 2011; 63: S4–S13, doi: 10.1002/acr.20620.

Referências

- Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J., Funovits, J., Felson, D. T., Bingham, C. O., et al. 2010. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1580–1588, doi: 10.1002/art.27584.
- Aletaha, D., Smolen, J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: S100–S108.
- Alleva, J. M., Diedrichs, P. C., Halliwell, E., Peters, M. L., Dures, E., Stuijzand, B. G., et al. More than my RA: a randomized trial investigating body image improvement among women with rheumatoid arthritis using a functionality-focused intervention program. *J Consult Clin Psychol*, 2018; 86(8): 666–676.
- Almeida, M. S. T. M., Almeida, J. V. M, Bertolo, M. B. Demographic and clinical features of patient with rheumatoid arthritis in Piauí, Brazil: evaluation of 98 patients. *R Bras Reumatol*, 2014; 54(5): 360–365.
- Andrade, F. M., Oliveira, A. D., Lopes, A.J. Ventilation distribution as a contributor to the functional exercise capacity in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease without pulmonary hypertension. *Braz J Med Biol Res* 2019; 52: e8513, doi: 10.1590/1414-431X20198513.
- Ayan, G., Esatoglu, S. N., Hatemi, G., Hamuryudan, V. Disease course and healthcare costs of a cohort of rheumatoid arthritis patients from Turkey. *Rheumatology International*, 2020; doi: 10.1007 / s00296-020-04574-9
- Azzez, M., Clancy, C., O'Dwyer, T., Lahiff, C., Wilson, F., Cunnane, G. Benefits of exercise in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial of a patient-specific exercise programme. *Clin Rheumatol*, 2020; disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10067-020-04937-4>, acesso 11/02/2020.
- Bessa, E. J. C, Ribeiro, F. M. C., Pinheiro, G. R. C., Lopes, A. J. Does the nitrogen single-breath washout test contribute to detecting pulmonary involvement in rheumatoid arthritis? A pilot study. *BMC Res Notes* 2019; 12: 730, doi: 10.1186/s13104-019-4767-1.

- Bilgici A, Ulusoy H, Kuru O, Celenk C, Unsal M, Danaci M. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2005; 25: 429–435, doi: 10.1007/s00296-004-0472-y.
- Culver BH, Graham BL, Coates AL, Wanger J, Berry CE, Clarke PK, et al. Recommendations for a standardized pulmonary function report: an official American Thoracic Society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 1463–1472, doi: 10.1164/rccm.201710-1981ST.
- Demoruelle, M. K., Wilson, T. M., Deane, K. D. Lung inflammation in the pathogenesis of rheumatoid arthritis, 2020; disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/imr.12842>, acesso em 13/02/2020. [Epub ahead of print]
- Diniz, L. R., Balsamo, S., Souza, T. Y., Muniz, L. F., Martins, W. R., Mota, L. M. H. D. Measuring fatigue with multiple instruments in Brazilian cohort of early rheumatoid arthritis patients. *R Bras Reumatol*, 2017; 57(5): 431–437.
- Douglas-Withers J, McCulloch K, Waters D, Parker K, Hogg N, Mitsuhashi T, et al. Associations between Health Assessment Questionnaire Disability Index and physical performance in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Int J Rheum Dis* 2018; 22: 417–424, doi: 10.1111/1756-185X.13460.
- Duarte, A. C., Porter, J., Leandro, M. J. Bronchiectasis in rheumatoid arthritis: a clinical appraisal. *Joint Bone Spine*, 2020; doi: 10.1016/j.jbspin.2019.12.006. [Epub ahead of print]
- Fries, J. F., Spitz, P., Kraines, R. G., Holman, H. R. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 137–145, doi: 10.1002/art.1780230202.
- Fries, J. F., Spitz, P., Kraines, R. G., Holman, H. R. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 137–145, doi: 10.1002/art.1780230202.
- Goes, A. C. J., Reis, L. A. B., Silva, M. B. G., Kahlow, B. S., Skare, T. L. Rheumatoid arthritis and sleep quality. *R Bras Reumatol*, 2017; 57(4): 294–298.
- Gomes, R. K. S., Pires, F. A., Nobre, M. R. C., Marchi, M. F. S., Rickli, J. C. K. Impact of rheumatoid arthritis in the public health system in Santa Catarina, Brazil: a descriptive and temporal trend analysis from 1996 to 2009. *R Bras Reumatol*, 2017; 57 (3): 204–209.
- Gomes, R. S., Peres, K. G. Desigualdades socioeconômicas e demográficas como fatores de risco para autorizações de artrite: estudo da base populacional em adultos no sul do Brasil. *Cad Saúde Pública*, 2012; 28: 1506–1516.

- Guellec, D., Cozien, S., Ruyssen-Witrand, A., Díeude, P., Saraux, A. Prevalence and clinical significance of extra-articular manifestations at diagnosis in the ESPOIR cohort with recent-onset arthritis. 2020; doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.01.004. [Epub ahead of print]
- Guimarães, M. F. B. R., Pinto, M. R. D. C., Raid, R. S. D. G., Andrade, M. V. M., Kakehasi, A. M. Which is the best cutoff of body mass index to identify obesity in female patients with rheumatoid arthritis? A study using dual energy X-ray absorptiometry body composition. *R Bras Reumatol*, 2017; 57(4): 279–285.
- Hernandez, C. J., Maldonado-Cervantes, M. I., Reyes, J. P., Patino-Marin, N., Maldonado-Cervantes, E., Solorzano-Rodrigues, C., et al. Obesity is the main determinant of insulin resistance more than the circulating pro-inflammatory cytokines levels in rheumatoid arthritis patients., *R Bras Reumatol*, 2017; 57(4): 320–329.
- Hernández-Hernández, M. V., Díaz-Gonzales, F. Role of physical activity in the management and assessment of rheumatoid arthritis patients. *Reumatol Clin*. 2017; 13(4): 214–220.
- Hsieh, P. H., Wu, O., Geue, C., McIntosh, E., McInnes, I. B., Siebert, S. Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review of literature in biologic era. 2020, doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216243
- Jeelness-Jorgensen, L. P., Grovie, L., Julsrud-Haugen, A. Association between vitamin D and fatigue in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2020; 10(2).
- Joshua, V., Chatzidionisyou, K., Catrina, A. L. Role of the lung in individuals at risk of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2017; 31(1), 31–41.
- Kobak, S. Demographic, clinical and serological features of Turkish patients with rheumatoid arthritis: evaluation of 165 patients. *Clin Rheumatol*, 2011; 30(6): 843–847.
- Lapcevic, M., Vukovic, M., Gvobdenovic, B. S., Mijoljevic, V., Marjanovic, S. Socioeconomic and therapy factor influence on self reported fatigue, anxiety and depression in Rheumatoid arthritis patients. *R Bras Reumatol*, 2017; 57(6): 545–556.
- Lataoui, S., Belghali, S., Zeglaoui, H., Bouajina, E., Ben Saad, H. Sub-maximal aerobic capacity and quality of life of patients with rheumatoid arthritis. *Rev Mal Respir* 2017; 34: 74–85. doi: 10.1016/j.rmr.2016.08.001.

- Littlejohn, E. A., Monrad, S. U. Early diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis. *Prim Care*. 2018; 45(2): 237–255.
- Lo Gullo, A., Rodrigues-Carrio, J., Aragona, C. O., Dattilo, G., Zito, C., Suárez, A., et al. Subclinical impairment of myocardial and endothelial functionality in very early psoriatic and rheumatoid arthritis patients: association with vitamin D and inflammation. 2018; 271: 214-222.
- Loureço, M. A., Roma, L., Assis, M. R. Falls and their association with physical tests, functional capacity, clinical and demographic factors in patients with rheumatoid arthritis. *R Bras Reumatol*, 2017; 57(3): 217–223.
- Neder, J. A., Andreoni, S., Lerario, M. C., Nery, L. E. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res* 1999; 32: 719–727. doi: 10.1590/s0100-879x1999000600007.
- Nonato CP, Azevedo BLPA, Oliveira JGM, Gardela DG, de Souza DCN, Lopes AJ. The Glittre Activities of Daily Living Test in women with scleroderma and its relation to hand function and physical capacity. *Clin Biomech* 2020; 73: 71–77. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2020.01.008.
- Oliveira, R. P., Ribeiro, R., Melo, L., Grima, B., Oliveira, S., Alves, J. D. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Pneumology*, 2020; Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531043720300040?via%3Dihub>, acesso 12/02/2020.
- Oton, T., Carmona, L. The epidemiology of established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020; <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.101477>. [Epub ahead of print]
- Pancaldi, F., Sebastiani, M., Cassone, G., Luppi, F., Cerri, S., Della Casa, G., et al. Analysis of pulmonary sounds for the diagnosis of interstitial lung diseases secondary to rheumatoid arthritis. 2018; 96: 91-97.
- Paudyal, S., Waller, J. L., Oliver, A., Le, B., Zleik, N., et al. Rheumatoid arthritis and mortality in end stage renal disease. 2020; 26(2): 48–53.
- Pereira, C. A. C., Sato, T., Rodrigues, S. C. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol* 2007; 33: 397–406, doi: 10.1590/s1806-37132007000400008.
- Reis CMD, Karloh M, Fonseca FR, Biscaro RRM, Mazo GZ, Mayer AF. Functional capacity measurement: reference equations for the Glittre Activities of Daily

- Living test. *J Bras Pneumol* 2018; 44: 370–377, doi: 10.1590/S1806-37562017000000118.
- Robinson, P. D., Latzin, P., Verbanck, S., Hall, G. L., Horsley, A., Gappa, M., et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. *Eur Respir J* 2013; 41: 507–522, doi: 10.1183/09031936.00069712.
- Rosa-Gonçalves, D., Bernardes, M., Costa, L. Quality of life and functional capacity in patients with rheumatoid arthritis – Croos sectional study. *Rheumatol Clin*, 2018; 14(6), 360–366.
- Salaffi, F., Carotti, M., Di Carlo, M., Tardella, M., Giovagnoni, A. High-resolution computed tomography of the lung in patients with rheumatoid arthritis: prevalence of interstitial lung disease involvement and determinants of abnormalities. *Medicine* 2019; 98: e17088, doi: 10.1097/MD.00000000000017088.
- Scott, D. L., Wolfe, F., Huizinga, T. W. Rheumatoid arthritis. *Lancet*; 2010, 376 (9746): 1094–1108.
- Shimizu, T., Nagafuchi, Y., Harada, H., Tsuchida, H., Hanata, N., et al. Decreased peripheral blood memory B cells are associated with the presence of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a case-control study. *Modern Rheumatology*, 2020; 5, 1–6. [Epub ahead of print]
- Simon, D., Kleyer, A., Bui, C. D., Hueber, A., Banh, H., et al. Micro-structural bone changes are associated with broad-spectrum autoimmunity and predict the onset of rheumatoid arthritis. 2020; doi: 10.1002/art.41229. [Epub ahead of print]
- Skumlien, S., Hagelund, T., Bjørtuft, O., Ryg, M. S. A field test of functional status as performance of activities of daily living in COPD patients. *Respir Med* 2006; 100: 316–323, doi: 10.1016/j.rmed.2005.04.022.
- Spagnolo, P., Lee, J. S., Sverzelatti, N., Rossi, G., Cottin, V. The lung in rheumatoid arthritis: focus on interstitial lung disease. *Arthritis Reumathol*. 2018; 70(10), 1544–1554.
- Stewart JI, Criner GJ. The small airways in chronic obstructive pulmonary disease: pathology and effects on disease progression and survival. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19: 109–115, doi: 10.1097/MCP.0b013e32835ceefc.

- Syngle, D., Singh, A., Verma, A. Impact of Rheumatoid arthritis on work capacity impairments and its predictors. *Rheumatol Clin*, 2019; doi: 10.1007/s10067-019-04838-1. [Epub ahead of print]
- Teculescu, D. B., Damel, M. C., Costantino, E., Buhler, O., Bohadana, A. B., Marchand, M., et al. Computerized singlebreath nitrogen washout: predicted values in a rural French community. *Lung* 1996; 174: 43–55, doi: 10.1007/bf00167950.
- Viecelli, D., Garcia, M.P., Schneider, L., Alegretti, A.P., Silva, C.K., Ribeiro, A.L., et al. Correlation between cellular expression of complement regulatory proteins with depletion and repopulation of B-lymphocytes in peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *R Bras Reumatol*, 2017; 56 (5): 385–391.
- Wasserman, A. M. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician*, 2011; 84(11): 1245–1252.
- Yamakawa, H., Sato, S., Nishizawa, T., Kawabe, R., Oba, T., Kato, A. Impact of radiological honeycombing in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *BMC Pulm Med*. 2020; 20(1): 25.
- Yamakawa, H., Sato, S., Tsumiyama, E., Nishizawa, T., Kawabe, R., Oba, T., et al. Predictive factors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease analysed by modified HRCT classification of idiopathic pulmonary fibrosis according to the 2018 ATS/ERS/JRS/ALAT criteria. *J Thorac Dis*, 2019; 11(12): 5247–5257.
- Yamasue, M., Komiya, K., Takahashi, O., Kadota, J. Increasing mortality rate due to rheumatoid arthritis – related lung diseases in Japan. *ERJ Open Res*, 2020; 6(1).
- Yunt Z. X., Solomon J. J. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2015; 41: 225–236, doi: 10.1016/j.rdc.2014.12.004.
- Zamora-Legoff J.A., Krause, M. L., Crowson, C. S., Ryu, J. H., Matteson, E. L. Progressive decline of lung function in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 542–549, doi: 10.1002/art.39971.

Capítulo 4 Considerações finais

A AR é uma doença inflamatória sistêmica progressiva, que afeta geralmente as articulações, entretanto outras estruturas podem ser acometidas, como o sistema respiratório. A inhomogeneidade da ventilação avaliada através do N₂SBW mostrou-se uma alternativa muito válida para o conhecimento das condições pulmonares desses pacientes. Mas também um preditor da capacidade funcional desses indivíduos, avaliada através do GA-T.

Em mulheres portadoras de AR, pode ser percebida uma forte relação entre a distribuição da ventilação, capacidade física e o tempo de realização do GA-T. Sendo assim ambos os testes podem refletir o *status* funcional do paciente, bem como o dano funcional pulmonar, podendo ser usados para avaliação da eficácia dos tratamentos e intervenções de reabilitação.

Anexo 1 – Parecer consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: A contribuição do teste do washout do nitrogênio como teste de triagem e sua correlação com os testes de função pulmonar e com os achados da tomografia computadorizada nos pacientes com comprometimento pulmonar na artrite reumatoide

Pesquisador: Elizabeth

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 87594518.4.0000.5259

Instituição Proponente: Hospital Pedro Ernesto

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.751.643

Apresentação do Projeto:

Projeto apresentado ao programa de pós-graduação em Ciências Médicas que pretende avaliar as pequenas vias aéreas de pacientes com artrite reumatoide. Os participantes do estudo serão encaminhados para o Laboratório de Função Pulmonar do Serviço de Pneumologia do HUPE para avaliação da função pulmonar. Serão feitas TC de tórax em aparelho multislice de 64 canais, com técnica inspiratória e expiratória, e reconstrução para alta resolução e testes de função pulmonar através das técnicas de espirometria, pletismografia de corpo inteiro, DLCO e o TWN2 pela respiração única e, realizarão também o TC6*.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a distribuição da ventilação pulmonar através do slope da fase III (SIIN2) medido no TWN2 pela respiração única e sua eficácia para detecção precoce do acometimento pulmonar e correlacionar os resultados com os achados da TC de tórax nos pacientes com AR sintomáticos ou não respiratórios.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os teste de função pulmonar não apresentam riscos aos pacientes e são usados rotineiramente para o acompanhamento de pacientes com doenças do colágenos. A tomografia de tórax, apesar de expor o paciente a radiação ionizante, costuma se realizada em pacientes com artrite

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2668-8253 **E-mail:** cep.hupe.interno@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.751.643

reumatoide para diagnóstico de doença intersticial pulmonar. O termo de consentimento explica esse risco.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está muito bem escrito e apresenta subsídios para a análise ética. A pesquisa está bem estruturada e o referencial teórico e metodológico estão explicitados, demonstrando aprofundamento e conhecimento necessários para sua realização. As referências estão adequadas e a pesquisa é exequível.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos de apresentação obrigatória foram enviados a este Comitê, estando dentro das boas práticas e apresentando todos dados necessários para apreciação ética.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto pode ser realizado da forma como está apresentado. Diante do exposto e à luz da Resolução CNS nº466/2012, o projeto pode ser enquadrado na categoria – APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente, o CEP recomenda ao Pesquisador: Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e no termo de consentimento livre e esclarecido, para análise das mudanças; Informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa; O Comitê de Ética solicita a V. Sª., que encaminhe relatórios parciais de andamento a cada 06 (seis) Meses da pesquisa e ao término, encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto; Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1078526.pdf	24/02/2018 15:13:19		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_2018_Final.doc	24/02/2018 14:24:50	Elizabeth	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado_Versao_definitiva.doc	24/02/2018 14:23:38	Elizabeth	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	24/02/2018	Elizabeth	Aceito

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo

Bairro: Vila Isabel

CEP: 20.551-030

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2868-8253

E-mail: cep.hupe.interno@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.751.643

Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	14:21:33	Elizabeth	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_da_instituicao.jpeg	24/02/2018 14:18:47	Elizabeth	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 03 de Julho de 2018

Assinado por:
WILLE OIGMAN
(Coordenador)

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2968-8253 **E-mail:** cep.hupe.interno@gmail.com

Anexo 2 – Submissão do manuscrito

ScholarOne Manuscripts™ Agnaldo Lopes ▾ Instructions & Forms Help Log Out

SciELO Brazilian Journal of Medical and Biological Research

Home Author

Author Dashboard

Author Dashboard

- 1 Submitted Manuscripts >
- 12 Manuscripts with Decisions >
- 4 Manuscripts I Have Co-Authored >
- Start New Submission >
- Legacy Instructions >
- 5 Most Recent E-mails >

Submitted Manuscripts

STATUS	ID	TITLE	CREATED	SUBMITTED
ADM: Office, Journal	10040	Inhomogeneity in ventilation distribution as a predictor of the Glittre-activities of daily living test in women with rheumatoid arthritis View Submission	15-Mar-2020	15-Mar-2020
<ul style="list-style-type: none"> Awaiting EIC Decision Awaiting Reviewer Scores 				

Anexo 3 – Questionário HAQ-DI

HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE DISABILITY INDEX

HAQ-DI

Marque com “X” o grau de dificuldade para cada item abaixo.

Categorias	Atividade	Sem dificuldade	Com alguma dificuldade	Com muita dificuldade	Impossível de fazer
1	1. Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos seus sapatos e abotoar suas roupas?				
	2. Lavar sua cabeça e os seus cabelos?				
2	3. Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços?				
	4. Deitar-se e levantar-se da cama?				
3	5. Cortar um pedaço de carne?				
	6. Levar à boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?				
	7. Abrir um saco de leite comum?				
4	8. Caminhar em lugares planos?				
	9. Subir 5 degraus?				
5	10. Lavar seu corpo inteiro e secá-lo após o banho?				

	11. Tomar um banho de chuveiro?				
	12. Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?				
6	13. Levantar os braços e pegar um objeto de mais ou menos 2,5 quilos, que está posicionado um pouco acima de sua cabeça?				
	14. Curvar-se para pegar suas roupas no chão?				
7	15. Segurar-se em pé no ônibus ou no metrô?				
	16. Abrir potes ou vidros de conservas, que tenham sido previamente abertos?				
	17. Abrir e fechar torneiras?				
8	18. Fazer compras na redondeza aonde mora?				
	19. Entrar e sair de um ônibus?				
	20. Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e o rodo para puxar água?				

Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

INOMOGENEIDADE NA DISTRIBUIÇÃO DA VENTILAÇÃO COMO PREDITOR NO TESTE AVD-GLITRE EM MULHERES COM ARTRITE REUMATÓIDE

Elaborado a partir da Res. nº466 de 10/12/2012 do Conselho Nacional de Saúde

Breve justificativa e objetivos da pesquisa: O objetivo do presente estudo é, por meio do N₂SBW, estabelecer um preditor do resultado do teste de AVD-Glittre. Com isso, pretende-se avaliar uma possível relação entre a função pulmonar e a capacidade funcional e, assim, entender o quanto uma interfere na outra. Portanto, justifica-se esse trabalho através da necessidade de se conhecer o quanto a função pulmonar interfere no desempenho de mulheres com artrite reumatoide durante o teste de capacidade funcional.

Procedimentos: Será feito uma avaliação clínica prévia, verificando o tempo do diagnóstico, além de outras alterações estruturais, bem como medicações em uso. Em seguida uma espirometria, onde com um bocal entre os lábios, será pedido inspirações e expirações, quanto for necessário, sem promover qualquer desconforto. Por fim o teste de AVD-Glittre, onde a participante irá carregar uma mochila com 2,5 kg, por um circuito de 10 metros, onde irá caminhar, sentar, subir e descer dois degraus, agachar e manipular objetos de 1 kg, em três alturas diferentes.

Potenciais riscos e benefícios: Existem riscos durante a execução dos testes como, vertigem, dispneia, fadiga ou quedas. Entretanto, dentre os benefícios podemos listar, o conhecimento da evolução da doença, o acompanhamento da equipe técnica durante toda pesquisa, além de poder contribuir com o conhecimento científico, no sentido de melhor direcionar os estudos e tratamentos para paciente de artrite reumatoide.

Garantia de sigilo, privacidade, anonimato e acesso: Sua privacidade será respeitada, ou seja, seu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa de qualquer forma lhe identificar, serão mantidos em sigilo. Será garantido o anonimato e privacidade. Caso haja interesse, o senhor (a) terá acesso aos resultados.

Garantia de esclarecimento: É assegurada a assistência durante toda pesquisa, bem como a garantia do seu livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências.

Garantia de responsabilidade e divulgação: Os resultados dos exames e dos dados da pesquisa serão de responsabilidade do pesquisador, e esses resultados serão divulgados em meio científico sem citar qualquer forma que possa identificar o seu nome.

Garantia de ressarcimento de despesas: Você não terá despesas pessoais em qualquer fase do estudo, nem compensação financeira relacionada à sua participação. Em caso de dano pessoal diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo, terá direito a tratamento médico, bem como às indenizações legalmente estabelecidas. No entanto, caso tenha qualquer despesa decorrente da participação na pesquisa, haverá ressarcimento mediante depósito em conta

corrente ou cheque ou dinheiro. De igual maneira, caso ocorra algum dano decorrente da sua participação no estudo, você será devidamente indenizado, conforme determina a lei.

Responsabilidade do pesquisador e da instituição: O pesquisador e a instituição proponente se responsabilizarão por qualquer dano pessoal ou moral referente à integridade física e ética que a pesquisa possa comportar.

Critérios para suspender ou encerrar a pesquisa: O estudo será suspenso na ocorrência de qualquer falha metodológica ou técnica observada pelo pesquisador, cabendo ao mesmo a responsabilidade de informar a todos os participantes o motivo da suspensão. O estudo também será suspenso caso seja percebido qualquer risco ou dano à saúde dos sujeitos participantes, consequente à pesquisa, que não tenha sido previsto neste termo. Quando atingir a coleta de dados necessária a pesquisa será encerrada.

Demonstrativo de infraestrutura: A instituição onde será feito o estudo possui a infraestrutura necessária para o desenvolvimento da pesquisa com ambiente adequado.

Propriedade das informações geradas: Não há cláusula restritiva para a divulgação dos resultados da pesquisa, e que os dados coletados serão utilizados única e exclusivamente para comprovação do experimento. Os resultados serão submetidos à publicação, sendo favoráveis ou não às hipóteses do estudo.

Sobre a recusa em participar: Caso queira, o senhor (a) poderá se recusar a participar do estudo, ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar-se, não sofrendo qualquer prejuízo à assistência que recebe.

Contato do pesquisador responsável e do comitê de ética: Em qualquer etapa do estudo você poderá ter acesso ao profissional responsável, Matheus Jose Alonso Palugan, que pode ser encontrada no telefone (14) 99797-1009. Se tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa.

Se este termo for suficientemente claro para lhe passar todas as informações sobre o estudo e se o senhor (a) compreender os propósitos do mesmo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Você poderá declarar seu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente das propostas do estudo.

Rio de Janeiro, _____ de _____ de _____.